SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-056552- -00000-0000

Fecha: 2011-05-09 15:23:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 403

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO" INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** 11-56552

54. **TÍTULO** DERIVADO DE MORFOLINOPURINA.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 473/34

71. **SOLICITANTE** Daiichi Sankyo Company, Limited.

DOMICILIO Chuo-ku, Tokyo, Japón

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-056552- -00000-0000
Fecha: 2011-05-09 15:23:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 403

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre:** Daiichi Sankyo Company, Limited. **Dirección:** 3-5-1 Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón. **Nacionalidad o domicilio:** Chuo-ku, Tokyo, Japón. **Lugar de Constitución:** Japón. **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	**Nombre: VER ANEXOS** **Dirección:** **Nacionalidad o domicilio:**	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/067738 Fecha 13 de octubre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/044401 A1 Fecha 22 de abril de 2010

6 TITULO (54) DERIVADO DE MORFOLINOPURINA

7 Clasificación Internacional (51) C07D 473/34

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JAPÓN	14 de octubre de 2008	2008-264797
	JAPÓN	20 de mayo de 2009	2009-121690

9 Comprobante de pago No. 3004// 11-35931 // 11-35979
Fecha: 19 de abril de 2011

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [ ] Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-2933

ANEXOS

INVENTORES

1.) **NAKAYAMA, Kiyoshi**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

2.) **SUGITA, Kazuyuki**
(1-13-10-303, Yoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-0097, Japón);

3.) **SETOGUCHI, Masaki**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

4.) **TOMINAGA, Yuichi**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

5.) **SAITOU, Masanori**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

6.) **ODAGIRI, Takashi**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036015

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-056552- -00000-0000
Fecha: 2011-05-09 15:23:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 403

3

P-2933

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035931

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819.000.00	819.000.00
				$819.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
[redacted]
No. 11-056552- -00000-0000
Fecha: 2011-05-09 15:23:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 403

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036079

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL	289.000.00	289.000.00
				$289.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-056552- -00000-0000

Fecha: 2011-05-09 15:23:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 PASE NACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 403

5

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Daiichi Sankyo Company, Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Japan

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

Firma / signature: _____

Name: _____

Title:

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

name: _____

title: _____

legal representative(s) of

Daiichi Sankyo Company, Limited

an organization existing under the laws of

Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

3-5-1, Nihonbashi Honcho

Chuo-ku, Tokyo

103-8426 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials, the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke substitutions that they make.

Granted and signed at Tokyo, Japan on this 31 day of March 2011

Name: UNE, Tsutomu

Title: Member of the Board and Senior Executive Offcer

Consulado de Colombia Bogotá, D.C. hago constar que esta fotocopia coincide con su Original que he tenido a la vista.

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No. 575

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu UNE, Member of the Board and Senior Executive Officer
of Daiichi Sankyo Company, Limited,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAR 31 2008

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

Como Notario Once del Circulo de Bogotá D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
09 MAY 2011
NOTARIO ONCE
BOGOTA D.C.
11

認　　証

嘱託人第一三共株式会社取締役常務執行役員采孟の代理人城野番は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成２０年　３　月　31　日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目２番２号

東京法務局所属

公証人
Notary　満田忠彦
TADAHIKO MITSUDA

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成２０年３　月 31　日

東京法務局長　五十嵐義治

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo
6. MAR 31 2008
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08- Nº 001770
9. Seal/stamp:
10. Signature

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

Como Notario Once del Circulo de Bogotá D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
09 MAY 2011
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.
11

21
2

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER OTORGADO POR **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON Y EN ACTUAL CUMPLIMIENTO DE SU OBJETO SOCIAL, CON DOMICILIO EN 3-5-1 NIHONBASHI, HONCHO CHUO KU, TOKIO, 103-8426 JAPON, A LAS DOCTORAS **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN** Y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ-**

OTORGADO Y FIRMADO, EN TOKIO, JPAON EL 31 DE MARZO DE 2008.

FIRMADO: UNE TSUTOMU, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA

REGISTRO NO. 575

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que la firma colocada en el presente documento es la firma genuina y auténtica del señor **TSUTOMU UNE**, Miembro de la Junta Directiva y Director Ejecutivo de **Daiichi Sankyo Company Limited**, una sociedad constituida y organizada bajo las leyes de Japón, quien demostró su idoneidad para ejecutar el anterior poder a nombre de dicha sociedad.

Fecha: 31 de marzo de 2008.

FIRMADO: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

ADJUNTO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

2-2-2, Uchisaiwaicho chiyoda-ku Tokio, Japón.

HAY SELLO DEL NOTARIO

Helena Uribe de Lemoine
RES No. 3813
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

Notario Once del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista
09 MAY 2011
Guillermo Chaves Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTA, D.C.

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **TADAHIKO MITSUDA**

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

4. LLEVA EL SELLO DE: **TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO**

CERTIFICADO

5. EN: TOKIO

6. EL: 31 DE MARZO DE 2008

7. POR: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

8. BAJO EL NO.: **001770**

9. SELLO: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO: KAZUTOYO OYABE,
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2008 ABR 22 A 9:28
LEGALIZACIÓN
BOGOTÁ D.C.

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMBALADA
LAS FUNCIONARIAS IMPUTADAS
RESPONSABILIDAD
OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3818
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

9 MAY 2011
NOTARIO ONCE
BOGOTA D.C.
11

DERIVADOS DE MORFOLINOPURINA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto que inhibe la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y/o el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) que tiene una novedosa estructura de derivado de morfolinopurina.

Antecedentes de la Invención

PI3K es una cinasa lípida que se sabe juega un papel importante en el crecimiento, supervivencia, movimiento celulares, y similares. Las PI3Ks Clase I (PI3Kα PI3Kβ PI3Kδ PI3Kγ) se sabe que son activadas por un receptor de tirosina cinasa o GPCR para generar 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3) para activar Akt. Se ha informado de que la Akt activada regula el crecimiento, supervivencia, angiogénesis celulares, y similares al fosforilar TSC2, GSK3β, MDM2, FOXO, BAD, y similares (Documento no de Patente 1).

p110α, una subunidad catalítica de PI3Kα, se sabe que es activado en cáncer de colon, cáncer de mama, tumor de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de ovario, y similares, debido a una mutación de la misma. Por otra parte, se sabe que la vía PI3K-Akt también se activa en los cánceres en los que PTEN (homólogo de fosfato y tensina), que desfosforila PIP3, es inactivado (por ejemplo, cáncer de

12

próstata y melanoma) y cánceres en los que p110α es sobreexpresado (por ejemplo, cáncer de ovario y cáncer de pulmón). Por lo tanto, se sugiere que un medicamento que exhiba un efecto inhibidor de PI3K puede inhibir el crecimiento y supervivencia, angiogénesis de células cancerosas, y similares al suprimir la activación de Akt para bloquear la vía PI3K-Akt, y se espera que sea útil como un agente terapéutico para el cáncer (Documentos no de Patente 2 y 3).

Compuestos que tienen actividad inhibitoria de PI3K que se han reportado incluyen derivados de piridinilfuranopirimidina (Documento no de Patente 4 y Documento de Patente 1), derivados de tienopirimidina, y derivados de furopirimidina (Documentos de Patente 2 a 5), derivados de pirimidina (Documentos de Patente 6 a 15), derivados de piridopirimidinona (Documentos de Patente 16 y 17), y derivados de imidazoquinolina (Documento no de patente 5 Documento de Patente 18). Un compuesto que tiene un átomo de hidrógeno en Ra y en la octava posición del anillo de purina y un grupo 3-hidroxifenilo en la segunda posición en la fórmula general (I) que se describe más adelante ha sido reportado como un inhibidor de PI3K (Documento de Patente 19).

El objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) es una serina-treonina cinasa activada por una señal proveniente

13

de un factor de crecimiento (por ejemplo, insulina) a través de la vía PI3K-Akt (Documento no de Patente 6). Se cree que mTOR activa la traducción de ARNm y similares al fosforilar S6K1 y 4E-BP1 y promueve síntesis de las proteínas implicadas en el crecimiento celular, angiogénesis y similares (por ejemplo, c-myc, ciclina D1, y HIF-1α).

La rapamicina, un agente antibacteriano macrólido, se sabe que inhiben la actividad cinasa de mTOR al formar un complejo con FKBP12 y mTOR en la célula. En la actualidad, estudios clínicos de derivados de rapamicina, tales como ICC-779, como agentes anticáncer están en curso.

Mientras tanto, recientemente se ha puesto de manifiesto que algunas actividades de la mTOR cinasa no son inhibidas por la rapamicina (por ejemplo, la actividad de fosforilación de Akt). Se ha informado que mTOR forma al menos dos complejos, en particular, Complejo 1 de mTOR susceptible a rapamicina (mTORC1) (complejo que contiene rapaz y similares) y Complejo 2 de mTOR no susceptible a rapamicina (mTORC2) (complejo que contiene rictor y similares). Ya que un medicamento que presenta un efecto inhibitorio sobre la mTOR cinasa puede inhibir tanto mTORC1 como mTORC2, se espera que tenga un efecto terapéutico más amplio como un agente anticáncer que la rapamicina (Documento no de Patente 7).

Como compuestos que tienen actividad inhibidora de

mTOR, se han reportado derivados de piridopirimidina (Documento de Patente 20), derivados de imidazopirazina (Documento de Patente 21), y similares.

Como compuestos que inhiben tanto PI3K como mTOR, se han reportado derivados de imidazolopirimidina (Documento de Patente 22), derivados de 2-morfolinopurina (Documento de Patente 23) y derivados de 2-morfolinopurina sustituidos con una porción de pirimidina en la posición 6 (Documento de Patente 24).

Como los compuestos que inhiben PI3Kδ más selectivamente que otros subtipos de PI3K, se han reportado derivados de morfolinopurina sustituidos con una porción de indol en la posición 2 (Documento de Patente 25).

Lista de citaciones

Documentos de patente

Documento de Patente 1: patente japonesa abierta al público No. 2005/120102

Documento de Patente 2: WO2008/070740

Documento de Patente 3: WO2007/127183

Documento de Patente 4: WO2007/129161

Documento de Patente 5: WO2007/122410

Documento de Patente 6: WO2007/084786

Documento de Patente 7: WO2008/098058

Documento de Patente 8: WO2008/032072

Documento de Patente 9: WO2008/032060

15

Documento de Patente 10: WO2008/032036

Documento de Patente 11: WO2008/032033

Documento de Patente 12: WO2008/032089

Documento de Patente 13: WO2008/032091

Documento de Patente 14: WO2008/032086

Documento de Patente 15: WO2008/032028

Documento de Patente 16: WO2007/044698

Documento de Patente 17: WO2007/044813

Documento de Patente 18: WO2006/122806

Documento de Patente 19: GB2431156

Documento de Patente 20: WO2008/023161

Documento de Patente 21: WO2008/051493

Documento de Patente 22: solicitud de patente de E.U.A. No. de publicación 2008/0233127

Documento de Patente 23: WO2009/045174

Documento de Patente 24: WO2009/045175

Documento de Patente 25: WO2009/053716

Documentos no de patente

Documento no de Patente 1: Nature Rev. Cancer, 5, 921-929 (2005)

Documento no de Patente 2: Nature, 441, 366-370 (2006)

Documento no de Patente 3: Nature Rev. Genet., 7, 606-619 (2006)

Documento no de Patente 4: Cell, 125, 733-747

(2006)

Documento no de Patente 5: Mol. Cancer Ther., 7 (7), 1851-1863 (2008)

Documento no de Patente 6: Cancer Cell, 12 (1), 9-22 (2007)

Documento no de Patente 7: Drug Discov. Today, 12 (3-4), 112-124 (2007).

Breve Descripción de la Invención

Problemas a ser resueltos por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un novedoso compuesto de bajo peso molecular oralmente biodisponible que presente acción inhibitoria de PI3K potente y prolongada y un efecto antitumoral a base del mismo.

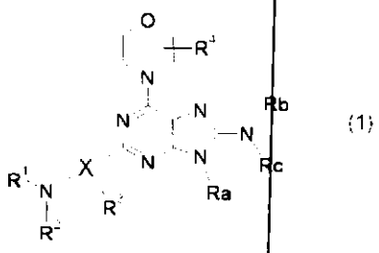
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado varios estudios para alcanzar el objeto anterior. Como resultado, han descubierto que un nuevo compuesto que tiene una estructura de 6 morfolinopurina inhibe de manera sostenible la actividad de PI3K en tumores y presenta un potente efecto antitumoral en un modelo de ratón *in vivo* tras la administración oral del mismo, y encontraron que este grupo de compuestos se puede usar como un ingrediente activo de un agente antitumoral oralmente biodisponible, por lo que han logrado la presente invención.

En concreto, la presente invención se refiere a lo

siguiente [1] a [51].

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo:



(1)

en donde

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un átomo de hidrógeno,

X representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno,

R^3 representa uno o más sustituyentes presentes en un átomo de carbono que constituye X que cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener

18

uno o más sustituyentes, un grupo amino, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo,

R^4 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno,

Ra representa un grupo representado por -Y-R^5, en donde

Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileno de C_1-C_6, y

R^5 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo tetrahidrofuranilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo tetrahidropiranilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes, y

Rb y Rc cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc se unen, pueden formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes.

[2] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal del mismo, en donde

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un

grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, o un átomo de hidrógeno,

X representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno,

R^3 representa uno o más sustituyentes presentes en un átomo de carbono que constituye X que cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo amino, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo,

R^4 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A o un átomo de hidrógeno,

20

Ra representa un grupo representado por-Y-R^5, en donde

Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileno de C_1-C_6,

R^5 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo tetrahidrofuranilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, un grupo tetrahidropiranilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados desde el siguiente Grupo B, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo D, un grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, o un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo D, y

Rb y Rc cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo E o un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc se unen, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo E:

Grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de

C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, y un grupo oxo;

Grupo B: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, y un grupo alquilcarbonilamino de C_1-C_6;

Grupo D: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilcarbonilo de C_3-C_8, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, y un grupo arilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, y

Grupo E: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo formilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados

22

del Grupo A, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilamino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilamino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilaminoalquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilo de C_1-C_6 alquilaminoalquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilaminoalquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo oxo, un grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6

23

que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo cicloalquilcarbonilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 alquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilaminocarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilaminosulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilaminosulfonil de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilaminocarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilo que

24

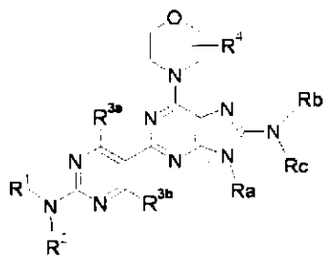
puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilalquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilalquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, y un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



(2)

en donde n es cualquiera de 0 a 3, el Anillo A representa cualquiera de un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piridina, un anillo de morfolina, y un anillo de piperazina, y un átomo de carbono que constituye el anillo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A.

[3] Un compuesto representado por la fórmula general (1a) o una sal del mismo:



(1a)

en donde R^1, R^2, R^4, y Ra a Rc tienen el mismo significado que se define en [2] y R^{3a} y R^{3b} cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes

25

seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno:

Grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, y un grupo oxo, y

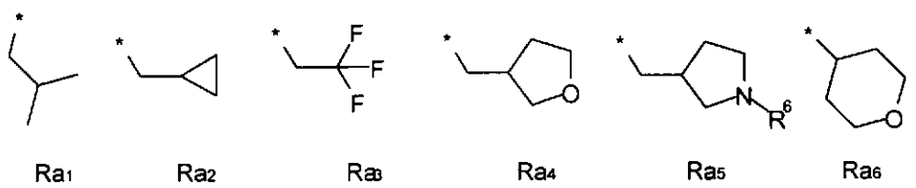
[4] El compuesto de acuerdo con [3] o una sal del mismo, en donde R^{3a} y R^{3b} cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo haloalquilo de C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno.

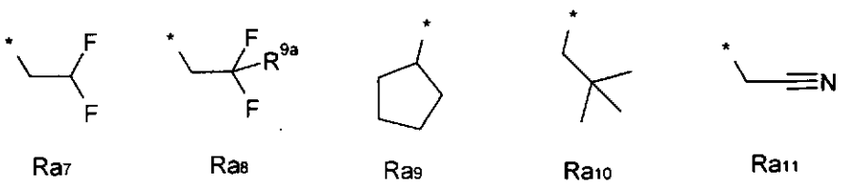
[5] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [4] o una sal del mismo, en donde R^1 y R^2 son una combinación de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un

átomo de hidrógeno o ambos representan un átomo de hidrógeno.

[6] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [5] o una sal del mismo, en donde R^4 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno.

[7] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo, en donde Ra representa cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Ra_1 a Ra_{11}:





en donde, en la fórmula Ra_5, R^6 representa-SO_2R^8 o COR^8-, en donde R^8 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes, y, en la fórmula Ra_8, R^{9a} representa un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo aminoalquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6

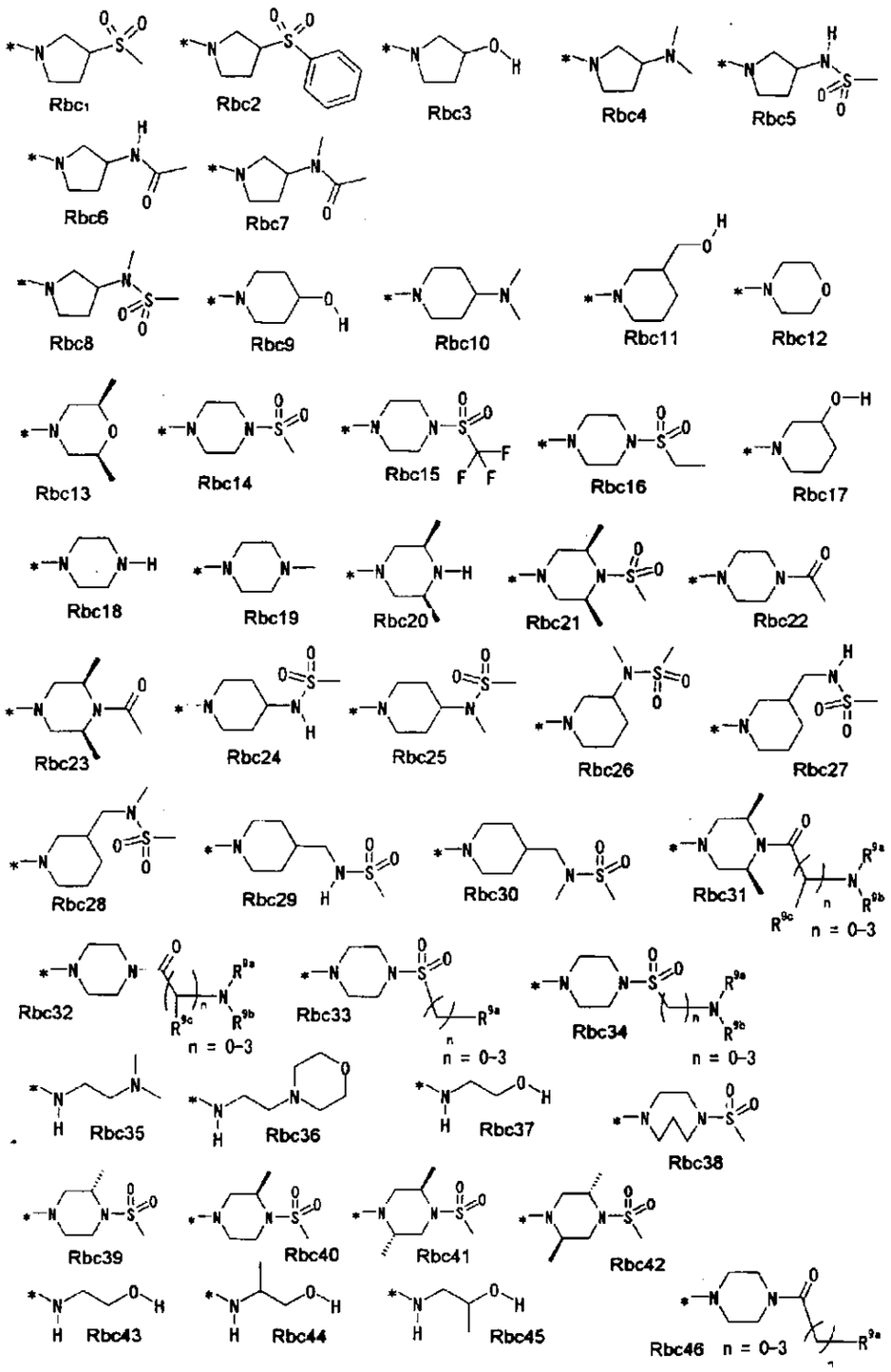
27

alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A.

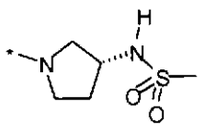
[8] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7] o una sal del mismo, en donde, cuando Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forma un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, la porción de grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros es un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperazina, o un anillo de piperidina.

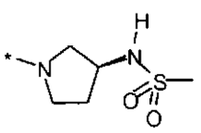
[9] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [8] o una sal del mismo, en donde Rb, Rc, o un grupo formado por Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc se unen son cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Rbc1 a Rbc80:

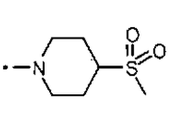
28

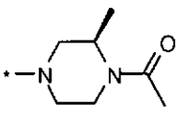

Rbc1
Rbc2
Rbc3
Rbc4
Rbc5
Rbc6
Rbc7
Rbc8
Rbc9
Rbc10
Rbc11
Rbc12
Rbc13
Rbc14
Rbc15
Rbc16
Rbc17
Rbc18
Rbc19
Rbc20
Rbc21
Rbc22
Rbc23
Rbc24
Rbc25
Rbc26
Rbc27
Rbc28
Rbc29
Rbc30
Rbc31
n = 0–3
Rbc32
n = 0–3
Rbc33
n = 0–3
Rbc34
n = 0–3
Rbc35
Rbc36
Rbc37
Rbc38
Rbc39
Rbc40
Rbc41
Rbc42
Rbc43
Rbc44
Rbc45
Rbc46
n = 0–3

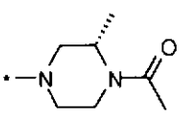
29

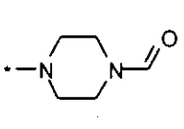

Rbc47

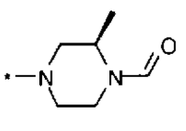

Rbc48

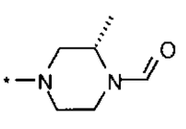

Rbc49

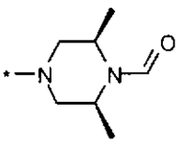

Rbc50

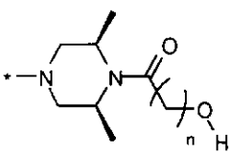

Rbc51

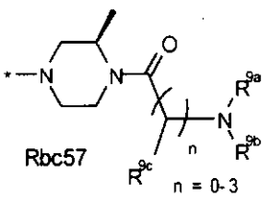

Rbc52

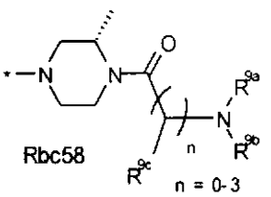

Rbc53

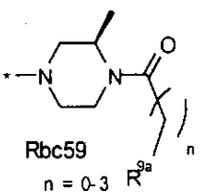

Rbc54

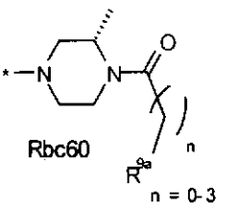

Rbc55

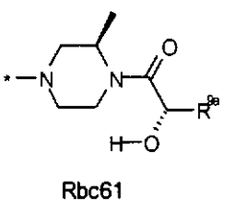

n = 0-3
Rbc56

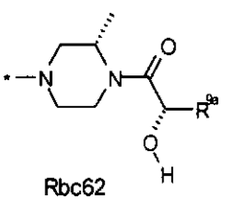

n = 0-3
Rbc57

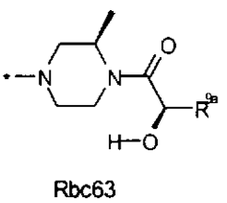

n = 0-3
Rbc58

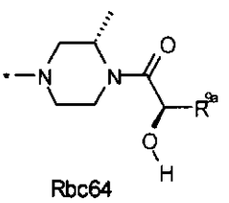

n = 0-3
Rbc59

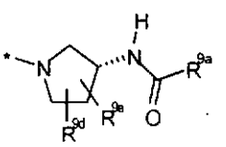

n = 0-3
Rbc60

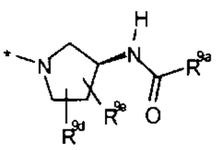

Rbc61

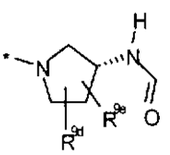

Rbc62

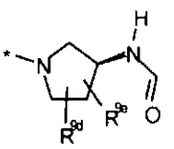

Rbc63

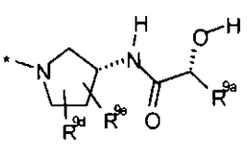

Rbc64

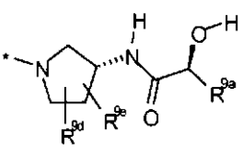

Rbc65

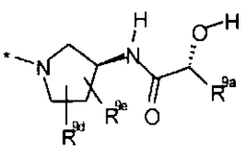

Rbc66

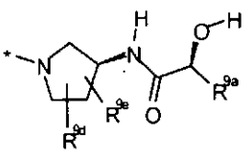

Rbc67

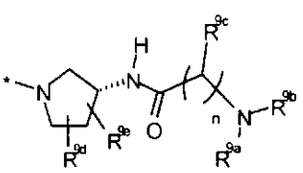

Rbc68

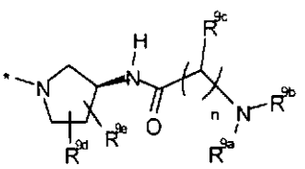

Rbc69


Rbc70

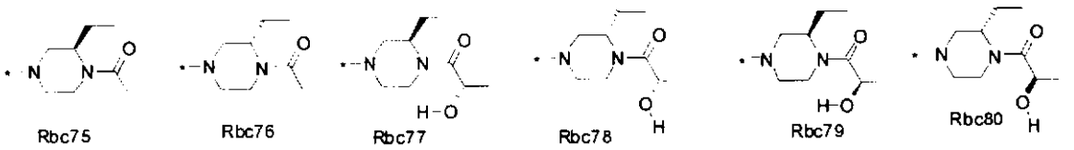

Rbc71


Rbc72


n = 0-3
Rbc73


n = 0-3
Rbc74

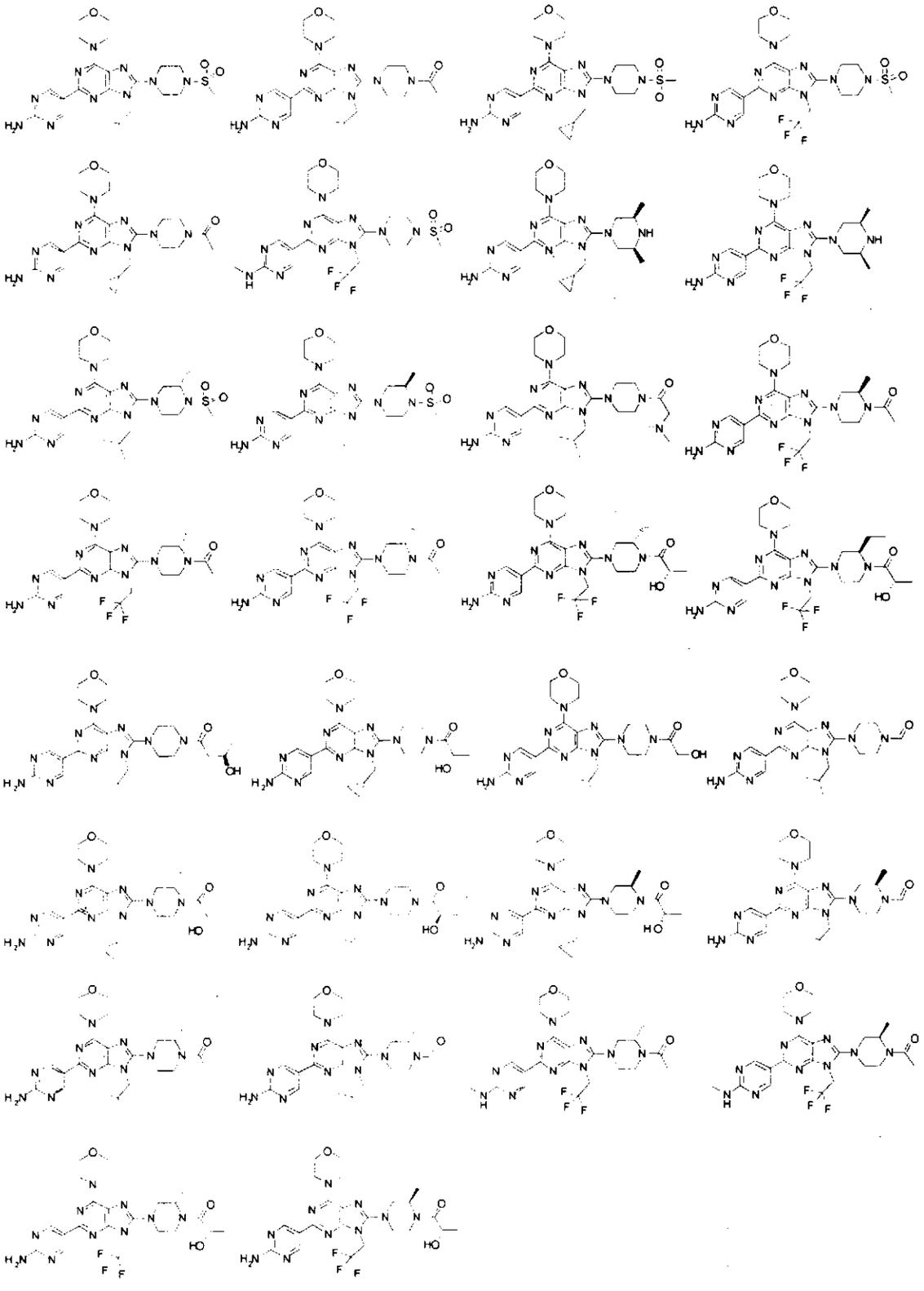
30

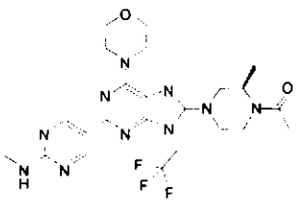


en donde, en las fórmulas Rbcl a Rbc80, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo aminoalquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, y R^{9d} y R^{9e} cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo aminoalquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo representado por NH-R^{10}, o un grupo representado por $NR^{10}R^{11}$.

[10] Un compuesto representado por una fórmula general (1b) o una sal del mismo:

31





[33] Un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo.

[34] Un inhibidor del objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo.

[35] Un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo.

[36] Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo como un ingrediente activo.

[37] Un agente antitumor que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo como un ingrediente activo.

[38] El agente antitumor de acuerdo con [37], en donde el tumor se selecciona del siguiente grupo: tumor de cerebro, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata y melanoma.

39

[39] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

[40] Un agente terapéutico para un tumor que tiene una mutación de PTEN (homólogo de fosfato y tensina) que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo como un ingrediente activo.

[41] Un agente terapéutico para un tumor que tiene sobre-expresión de PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasa) que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo como un ingrediente activo.

[42] Un agente terapéutico para un tumor que tiene una mutación de PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasa) que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo como un ingrediente activo.

[43] Un agente terapéutico para un tumor con un nivel de fosforilación activado de Akt que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo como un ingrediente activo.

[44] Un método para tratar un tumor que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo.

[45] El método para tratar un tumor de acuerdo con [44], en donde el tumor se selecciona del siguiente grupo: tumor del cerebro, tumor ovárico, cáncer de pulmón, cáncer de

mama, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata y melanoma.

[46] Un método para tratar un tumor que tiene una mutación de PTEN (homólogo de fosfato y tensina) que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo.

[47] Un método para tratar un tumor que tiene sobre-expresión de PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasa) que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo.

[48] Un método para tratar un tumor que tiene una mutación de PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasa) que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo.

[49] Un método para tratar un tumor con un nivel de fosforilación activado de Akt que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo.

[50] El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo, en la elaboración de un medicamento.

[51] El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [18] o una sal del mismo, en la elaboración de un agente antitumor.

51

Efectos adecuados de la invención

El derivado de 6-morfolinopurina de la presente invención se puede usar como un potente agente antitumor toda vez que exhibe actividad inhibidora de PI3K, actividad inhibidora de mTOR y actividad antitumor.

Descripción Detallada de la Invención

En adelante se describirá cada sustituyente en la presente descripción.

En la presente descripción "grupo alquilo de C_1-C_6" o la porción "grupo alquilo de C_1-C_6" de un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6, un grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6-alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo alquilcarbonilamino de C_1-C_6, un grupo alquilaminocarbonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo alquilaminosulfonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilaminosulfonilo, un grupo dialquilaminocarbonilo de C_1-C_6, o similares significa un grupo monovalente recto o ramificado que es un hidrocarburo saturado que tienel a 6 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-

isopropilo, un grupo n-butilo y un grupo *ter*-butilo.

En la presente descripción, "grupo alcoxi de C_1-C_6" significa un grupo alquiloxi de C_1-C_6 formado a partir del grupo alquilo de C_1-C_6 mencionado arriba, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi y un grupo isopropoxi.

En la presente descripción, "grupo cicloalquilo de C_3-C_8" o la porción "grupo cicloalquilo de C_3-C_8" de un grupo cicloalquilcarbonilo de C_3-C_8 o similar significa un grupo que es un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos del "grupo cicloalquilo de C_3-C_8" incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo y un grupo ciclohexilo.

En la presente descripción, "grupo alquileno de C_1-C_6" significa un grupo divalente que es un hidrocarburo saturado recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del "grupo alquileno de C_1-C_6" incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo isopropileno y un grupo tetrametileno.

En la presente descripción, "grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6" o la porción "grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6" de un grupo alquilamino de C_1-C_6-alquilsulfonilo de C_1-C_6 o similar significa un grupo que es un grupo sulfonilo sustituido con el grupo alquilo de C_1-C_6 mencionado arriba, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo

etilsulfonilo y un grupo propilsulfonilo.

En la presente descripción, "grupo alquilamino de C_1-C_6" o la porción "grupo alquilamino de C_1-C_6" de un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo alquilaminocarbonilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo alquilaminosulfonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilaminosulfonilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6, o similar significa un grupo que es un grupo amino sustituido con el grupo alquilo de C_1-C_6 mencionado arriba. De éstos, el "grupo dialquilamino de C_1-C_6" significa un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo de C_1-C_6. Cuando un grupo amino es sustituido con dos grupos alquilo de C_1-C_6, estos grupos alquilo de C_1-C_6 pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Ejemplos del "grupo alquilamino de C_1-C_6" incluyen un grupo metilamino y un grupo etilamino. Ejemplos del "grupo dialquilamino de C_1-C_6" incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo metiletilamino.

En la presente descripción, "grupo oxo" significa un grupo representado por "=O" a menos que se especifique lo contrario.

En la presente descripción, "grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6" o el "grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6" de un grupo

alquilcarbonilamino de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6-alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo heteroarilalquilcarbonilo de C_1-C_6, o similares significa un grupo que es un grupo carbonilo (C=O) sustituido con el grupo alquilo de C_1-C_6 mencionado arriba. De manera similar, un "grupo cicloalquilcarbonilo de C_3-C_8" significa un grupo que es un grupo carbonilo (C=O) sustituido con el grupo cicloalquilo de C_3-C_8 mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo fluoroalquilo de C_1-C_6" significa el grupo alquilo de C_1-C_6 mencionado arriba sustituido con uno o más grupos fluoro. Se prefiere la sustitución con 1 a 3 grupos fluoro. Ejemplos del "grupo fluoroalquilo de C_1-C_6" incluyen un grupo fluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluorometilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluoroetilo.

En la presente descripción, "grupo hidroxialquilo de C_1-C_6" significa el grupo alquilo de C_1-C_6 mencionado arriba sustituido con uno o más grupos hidroxi. La sustitución con 1 a 3 grupos hidroxi se prefiere. Ejemplos del "grupo hidroxialquilo de C_1-C_6" incluyen un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo.

En la presente descripción, "grupo alquilamino de

C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6" significa el grupo alquilo de C_1-C_6 mencionado arriba sustituido con el grupo alquilamino de C_1-C_6 mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6" significa el grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6" mencionado arriba sustituido con el "grupo alquilamino de C_1-C_6" mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo alquilamino de C_1-C_6-alquilsulfonilo de C_1-C_6" significa el "grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6" mencionado arriba sustituido con el "grupo alquilamino de C_1-C_6" mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo dialquilamino de C_1-C_6-alquilcarbonilo de C_1-C_6" significa el "grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6" mencionado arriba sustituido con el "grupo dialquilamino de C_1-C_6" mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo cicloalquilo de C_3-C_8-alquilcarbonilo de C_1-C_6" significa el "grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6" mencionado arriba sustituido con el "grupo cicloalquilo de C_3-C_8" mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo alquilaminocarbonilo de C_1-C_6" significa un grupo carbonilo sustituido con el grupo alquilamino de C_1-C_6 mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo alquilaminosulfonilo de C_1-C_6" significa un grupo sulfonilo

sustituido con el grupo alquilamino de C_1-C_6 mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo dialquilaminosulfonilo de C_1-C_6" significa un grupo sulfonilo sustituido con el grupo dialquilamino de C_1-C_6 mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6" significa el grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 mencionado arriba sustituido con el grupo dialquilamino de C_1-C_6 mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo dialquilaminocarbonilo de C_1-C_6" significa un grupo carbonilo sustituido con el grupo dialquilamino de C_1-C_6 mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo alquilcarbonilamino de C_1-C_6" significa un grupo amino sustituido con el grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6 mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo arilo" o la porción "grupo arilo" de un grupo arilsulfonilo o similar significa un grupo de anillo hidrocarburo aromático, y ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilo y un grupo naftilo. Este grupo arilo puede ser unido en cualquier posición.

En la presente descripción, "grupo heteroarilo" o

la porción "grupo heteroarilo" de un grupo heteroarilalquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo heteroarilalquilcarbonilo de C_1-C_6 o similares significa un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, átomos de azufre, o átomos de oxígeno como átomos constituyentes del anillo además de átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo y un grupo piridazinilo. Estos "grupos heteroarilo" pueden ser unidos a un grupo sulfonilo o similar en cualquier posición.

En la presente descripción, "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno" significa un grupo derivado del compuesto de anillo heterocíclico de 6 miembros insaturado que contiene al menos uno o dos átomos de nitrógeno como átomos constituyentes de la estructura de anillo. Este grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático de 6 miembros puede ser unido en cualquier posición. Ejemplos del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno incluyen grupos derivados de piridina, piridazina y pirimidina.

En la presente descripción, "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros"

significa un grupo derivado de un compuesto de anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente de la estructura de anillo, y este grupo puede ser unido en cualquier posición. Ejemplos del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros incluyen grupos derivados de azetidina, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, homomorfolina, y homopiperazina.

En la presente descripción, "grupo arilsulfonilo" significa un grupo sulfonilo sustituido con el "grupo arilo" mencionado arriba, y ejemplos del mismo incluyen un grupo bencensulfonilo.

En la presente descripción, "grupo heteroarilsulfonilo" significa un grupo sulfonilo sustituido con el grupo heteroarilo mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo heteroarilalquilsulfonilo de C_1-C_6" significa el alquilsulfonilo de C_1-C_6 mencionado arriba sustituido con el grupo heteroarilo mencionado arriba.

En la presente descripción, "grupo heteroarilcarbonilo de C_1-C_6" significa un grupo que comprende el grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6 mencionado arriba sustituido con el grupo heteroarilo mencionado arriba.

49

En adelante se describirá cada sustituyente en la fórmula general (1).

R^1 y R^2 cada uno representan independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno.

Aquí, los sustituyentes en el "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" y los sustituyentes en el "grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" son de preferencia uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo de C_1-C_6, grupos cicloalquilo de C_3-C_8, grupos alcoxi de C_1-C_6, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6, grupos dialquilamino de C_1-C_6, grupos ciano, grupos alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 o grupos oxo, y los sustituyentes en el "grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes" es preferiblemente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo de C_1-C_6, grupos alcoxi de C_1-C_6, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6, grupos dialquilamino de C_1-C_6, grupos ciano, grupos alquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6, o grupos alquilcarbonilamino de C_1-C_6. Dos o más sustituyentes pueden estar presentes en el mismo átomo o en átomos diferentes.

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo que puede tener uno o más sustituyentes o un

50

átomo de hidrógeno, muy preferiblemente un grupo alquilo de C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno. De manera particularmente preferible, uno es un grupo alquilo de C_1-C_6, y el otro es un átomo de hidrógeno, o R^1 y R^2 son ambos un átomo de hidrógeno.

X representa un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes. Ejemplos de X incluyen grupos derivados de piridina, piridazina y pirimidina. X puede ser unido en cualquier posición en el anillo de imidazolopirimidina en la fórmula general (1). X es preferiblemente un grupo derivado de pirimidina y es de manera particularmente preferible unido en la segunda posición en el anillo de imidazolopiridina.

X es de preferencia no sustituido o tiene un sustituyente representado por R^3 descrito más adelante.

R^3 significa uno o más sustituyentes presentes en un átomo de carbono que constituyen el X mencionado arriba. R^3 puede ser un sustituyente presente en cualquier átomo de carbono.

R^3 representa cada uno independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un

5)

grupo amino, un grupo halógeno o un grupo hidroxi.

Aquí, los sustituyentes del "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes" es de preferencia uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo de C_1-C_6, grupos cicloalquilo de C_3-C_8, grupos alcoxi de C_1-C_6, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6, grupos dialquilamino de C_1-C_6, grupos ciano, grupos alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, o grupos oxo.

R^3 de preferencia representan cada uno independientemente en forma muy preferible un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes.

R^{3a} y R^{3b} significan grupos presentes en átomos de carbono que constituyen X cuando el X mencionado arriba es un grupo derivado de pirimidina. R^{3a} y R^{3b} de preferencia cada uno representan un sustituyente descrito como un ejemplo preferido del R^3 mencionado arriba o un átomo de hidrógeno, muy preferiblemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo halógenoalquilo de C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno (en particular, X es no sustituido).

R^4 significa un grupo alquilo de C_1-C_6, que puede

52

tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno. R^4 es un sustituyente presente en un átomo de carbono que constituye el anillo de morfolina en la fórmula general (1) y puede tener un sustituyente presente en cualquier átomo de carbono. Aquí, el uno o más sustituyentes del "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" es de preferencia uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo de C_1-C_6, grupos cicloalquilo de C_3-C_8, grupos alcoxi de C_1-C_6, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6, grupos dialquilamino de C_1-C_6, grupos ciano, grupos alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 o grupos oxo. R es de preferencia un grupo alquilo de C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno.

Ra representa un grupo representado por -Y-R^5, en donde Y representa un solo enlace o un grupo alquileno de C_1-C_6, R^5 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo tetrahidrofuranilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo tetrahidropiranilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes.

Aquí, el uno o más sustituyentes del "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" es de preferencia uno o más átomos de halógeno, y grupos hidroxi,

grupos alquilo de C_1-C_6, grupos cicloalquilo de C_3-C_8, grupos alcoxi de C_1-C_6, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6, grupos dialquilamino de C_1-C_6, grupos ciano, grupos alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 o grupos oxo.

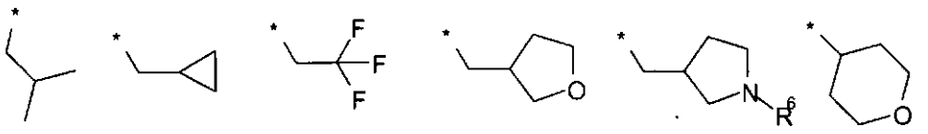
Los sustituyentes del "grupo tetrahidrofuranilo que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo tetrahidropiranilo que puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes" es de preferencia uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo de C_1-C_6, grupos alcoxi de C_1-C_6, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6, grupos dialquilamino de C_1-C_6, grupos ciano, grupos alquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6 o grupos alquilcarbonilamino de C_1-C_6. Los sustituyentes del "grupo pirrolidino que puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes" son de preferencia uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo de C_1-C_6, grupos cicloalquilo de C_3-C_8, grupos alquilcarbonilo de C_1-C_6, grupos cicloalquilcarbonilo de C_3-C_8, grupos cicloalquilo de C_3-C_8 alquilcarbonilo de C_1-C_6, grupos alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, grupos alquilsulfonilo de C_1-C_6, o grupos arilcarbonilo que pueden tener uno o más sustituyentes.

Aquí, los sustituyentes de los "grupos arilcarbonilo que pueden tener uno o más sustituyentes" son

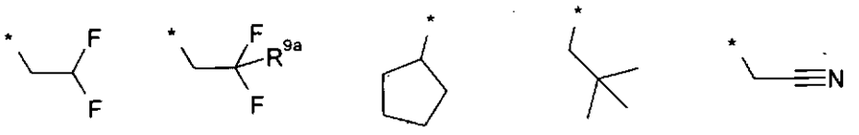
54

de preferencia átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo de C_1-C_6, grupos cicloalquilo de C_3-C_8, grupos alcoxi de C_1-C_6, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6, grupos dialquilamino de C_1-C_6, grupos ciano, grupos alquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6, o grupos oxo.

Ra es de preferencia un grupo en el cual Y es un solo enlace o un grupo alquileno de C_1-C_6 recto y R^5 es un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo tetrahidropiranilo, y es de preferencia cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas Ra_1-Ra_{11}



Ra_1 Ra_2 Ra_3 Ra_4 Ra_5 Ra_6



Ra_7 Ra_8 Ra_9 Ra_{10} Ra_{11}

en donde, en la fórmula Ra_5, R^6 representa $-SO_2R^8$ o $-COR^8$, en donde R^8 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes, en la fórmula Ra_8, R^{9a} representa un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un

55

grupo amino de alquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba.

Los sustituyentes del "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes" en R^8 son particularmente uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo de C_1-C_6, grupos cicloalquilo de C_3-C_8, grupos alcoxi de C_1-C_6, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6, grupos dialquilamino de C_1-C_6, grupos ciano, grupos alquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6, o grupos oxo.

Muy preferiblemente, Y en Ra representa un solo enlace, y R^5 en Ra representa un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con átomos de halógeno o un grupo cicloalquilo de C_3-C_8.

R^{9a} es de preferencia un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo pentafluoroetilo.

Rb y Rc representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al cual Rb y Rc están unidos, puede formar un grupo

56

heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes.

Aquí, el uno o más sustituyentes del "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes" y el "Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al cual Rb y Rc están unidos, forman un "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" son de preferencia uno o más grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos formilo, grupos alquilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos cicloalquilo de C_3-C_8 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alcoxi de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos amino, grupos alquilamino de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos dialquilamino de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilsulfonilamino de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilsulfonilo de C_1-C_6 alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos arilsulfonilamino que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo

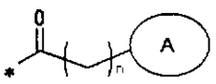
57

A mencionado arriba, grupos arilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos heteroarilsulfonilamino que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos heteroarilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilsulfonilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilsulfonilo de C_1-C_6 alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos arilsulfonilamino de alquilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos arilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos heteroarilsulfonilaminoalquilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos heteroarilsulfonilo de C_1-C_6 alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos ciano, grupo alquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos oxo, grupos alquilcarbonilo de C_1-C_6 que pueden

tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos cicloalquilcarbonilo de C_3-C_8 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos cicloalquilo de C_3-C_8 alquilcarbonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilsulfonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilaminocarbonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos dialquilamino de C_1-C_6-alquilsulfonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos alquilaminosulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos dialquilaminosulfonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos

59

dialquilamino de C_1-C_6-alquilcarbonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos dialquilaminocarbonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos arilsulfonilo que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos heteroarilsulfonilo que pueden tener uno o más sustituyentes del Grupo A mencionado arriba, grupos heteroarilalquilsulfonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, grupos heteroarilalquilcarbonilo de C_1-C_6 que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, y grupos representados por la siguiente fórmula general (2):



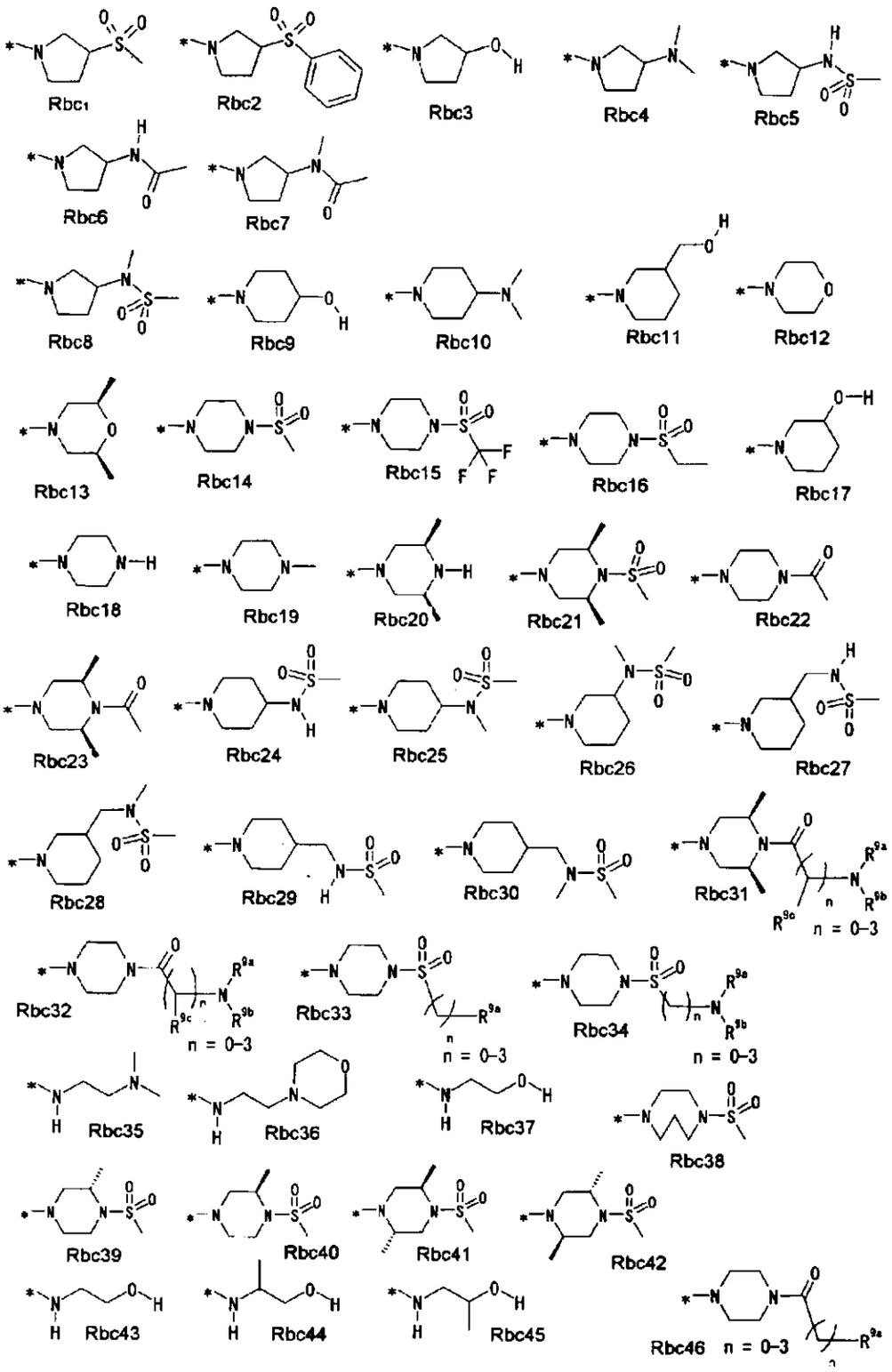
(2)

en donde n es cualquiera de 0 a 3, el anillo A es cualquiera de un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piridina, un anillo de morfolina y un anillo de piperazina, y los átomos de carbono que constituyen el anillo pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba.

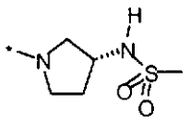
60

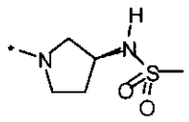
Cuando Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno a cual Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, la porción grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros es de preferencia un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperazina o un anillo de piperidina.

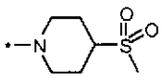
Preferiblemente, uno de Rb y Rc es un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes y el otro es un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al cual Rb y Rc están unidos, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que tiene uno o más sustituyentes, y Rb, Rc o un grupo formado por Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al cual Rb y Rc están unidos son de preferencia cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Rbc1-Rbc80:

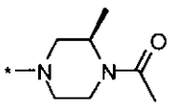

Rbc1
Rbc2
Rbc3
Rbc4
Rbc5
Rbc6
Rbc7
Rbc8
Rbc9
Rbc10
Rbc11
Rbc12
Rbc13
Rbc14
Rbc15
Rbc16
Rbc17
Rbc18
Rbc19
Rbc20
Rbc21
Rbc22
Rbc23
Rbc24
Rbc25
Rbc26
Rbc27
Rbc28
Rbc29
Rbc30
Rbc31
n = 0–3
Rbc32
n = 0–3
Rbc33
n = 0–3
Rbc34
n = 0–3
Rbc35
Rbc36
Rbc37
Rbc38
Rbc39
Rbc40
Rbc41
Rbc42
Rbc43
Rbc44
Rbc45
Rbc46
n = 0–3

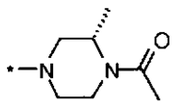
62

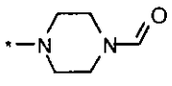

Rbc47

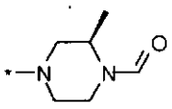

Rbc48

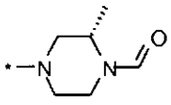

Rbc49

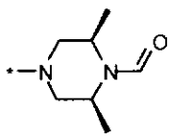

Rbc50

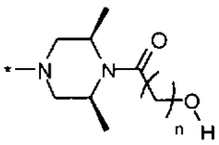

Rbc51


Rbc52

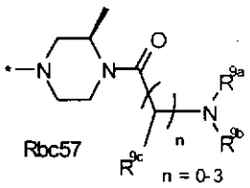

Rbc53


Rbc54

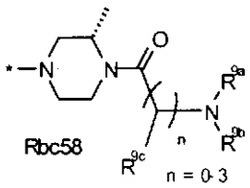

Rbc55


n = 0-3

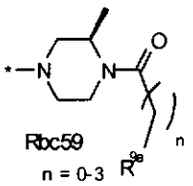
Rbc56


n = 0-3

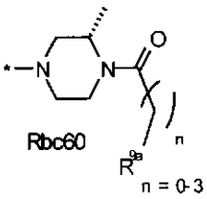
Rbc57


n = 0-3

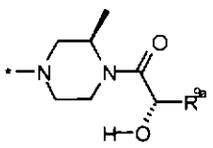
Rbc58

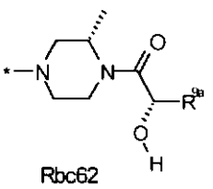

n = 0-3

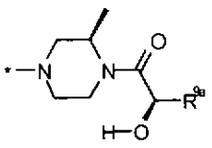
Rbc59

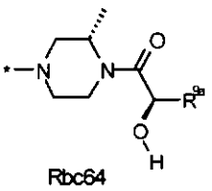

n = 0-3

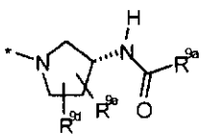
Rbc60

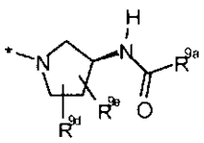

Rbc61

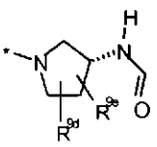

Rbc62

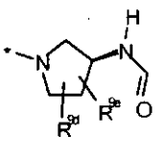

Rbc63

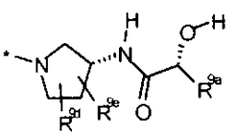

Rbc64

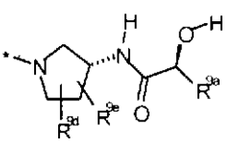

Rbc65

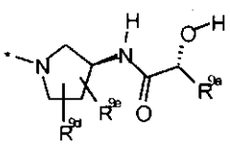

Rbc66

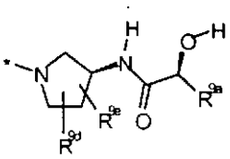

Rbc67

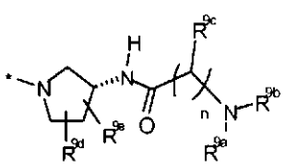

Rbc68


Rbc69

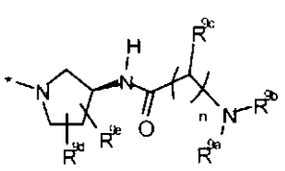

Rbc70


Rbc71


Rbc72

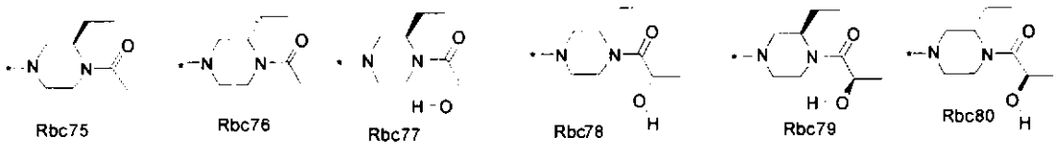

n = 0-3

Rbc73


n = 0-3

Rbc74

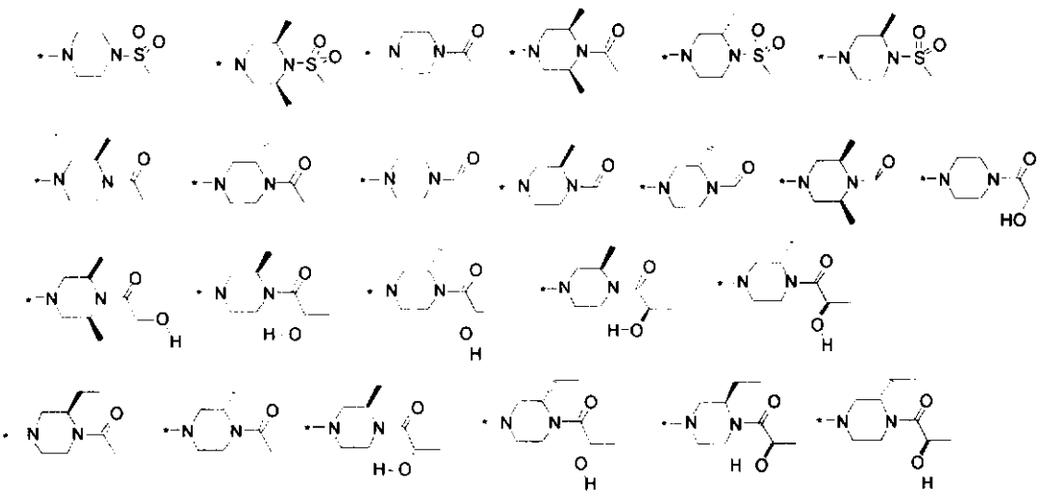
63



en donde, en la fórmula Rbc1 a Rbc80, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{10}, y R^{11} cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo aminoalquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, y R^{9d} y R^{9e} representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo aminoalquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A mencionado arriba, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo representado por NH-R^{10}, o un grupo representado por $NR^{10}R^{11}$. Aquí, el sustituyente del "grupo arilo que puede tener uno o

más sustituyentes" y el "grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes" es de preferencia un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6-alquilo de C_1-C_6, o un grupo oxo.

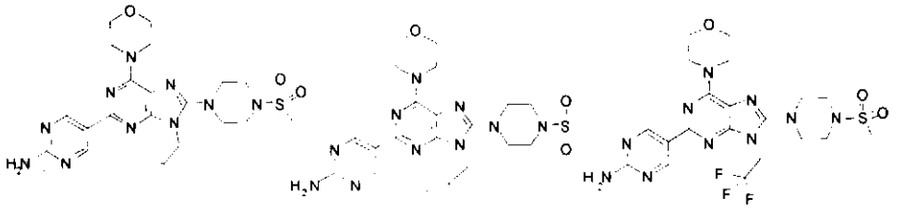
Muy preferiblemente, Rb y Rc forman cualquiera de un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico seleccionado de las siguientes fórmulas:

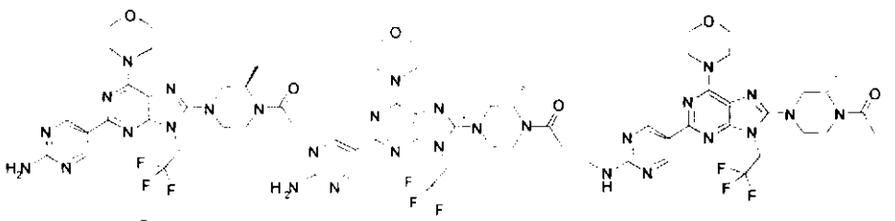


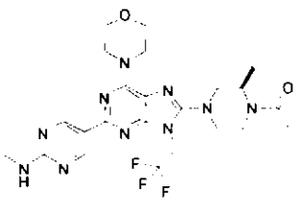
Además, el compuesto de la fórmula general (1) es de preferencia cualquiera de los compuestos de los ejemplos y/o tablas 1 a 18 descritos más adelante o una sal del mismo. Aparte, el compuesto de la fórmula general (1) es de preferencia un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

65

Más aún, el compuesto de la fórmula general (1) es preferiblemente un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:







El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede ser provisto como una sal farmacéuticamente aceptable según se requiera. Ejemplos de esta sal incluyen dos hidrohaluros tales como clorhidratos y yodhidratos, sales con ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos, alcansulfonatos inferiores tales como metansulfonatos, trifluorometansulfonatos y etansulfonatos, arilsulfonatos tales como bencensulfonatos y p-toluensulfonatos, sales con ácidos orgánicos tales como formiatos, acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos y

maleatos, y sales de aminoácidos tales como ornitinatos, glutamatos y aspartatos. De éstos, se prefieren los hidrohaluros, alcansulfonatos inferiores tales como metansulfonato, trifluorometansulfonato y etansulfonato; arilsulfonatos tales como p-toluensulfonato y bencensulfonato; y sulfatos.

Además, cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxi, una sal de adición con bases puede formarse en general. Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de metal alcalino tales como sales sodio, sales potasio y sales litio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales calcio y sales magnesio, sales inorgánicas tales como sales de amonio y sales de aminas orgánicas tales como sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de éster fenilglicin alquílico, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de ciclohexilamina, sales de diciclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-N-(2-feniletoxi)amina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio, y sales de

tris(hidroximetil)aminometano.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede existir como un compuesto libre o como un solvato. El solvato no está limitado particularmente siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable, y ejemplos preferidos específicos del mismo incluyen hidratos y etanolatos. Además, ya que los átomos de nitrógeno están presentes en el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención, el solvato puede ser un N-óxido, y estos solvatos y N-óxidos también están dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede tener varios isómeros tales como isómeros geométricos que tengan configuración *cis* o *trans* e isómeros ópticos tales como tautómeros y D- o L-isómeros, dependiendo de los tipos y combinaciones de los sustituyentes. El compuesto de la presente invención abarca todos estos isómeros, estereoisómeros y mezclas de estos isómeros y estereoisómeros en cualquier relación a menos que se especifique lo contrario.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede poseer uno

o más isótopos en los átomos que compongan la fórmula general (1). Los isótopos, por ejemplo, abarcan deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), carbono 14 (^{14}C) o carbono-13 (^{13}C). Esos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedad, la prevención de enfermedad, como reactivos tales como un reactivo de ensayo para investigación, y en diagnóstico tal como mediante formación de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas del compuesto representado por la fórmula general (1) están incluidas en esta invención.

Además, la presente invención abarca compuestos convertidos en el compuesto (1), un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, mediante reacciones mediadas por enzimas, ácido gástrico y similares bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, específicamente, compuestos cambiados al compuesto (1) debido a oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similares y "compuestos de profármaco farmacéuticamente aceptables" cambiados al compuesto (1) debido a la hidrólisis por ácidos gástricos o similares.

Cuando un grupo amino existe en el compuesto (1), ejemplos del profármaco mencionado arriba

incluyen compuestos que contienen al grupo amino sometido a acilación, alquilación y fosforilación (por ejemplo, compuestos que contienen el grupo amino sometido a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidinilmetilación y pivaloiloximetilación, *ter*-butilación). Cuando un grupo hidroxilo existe en el compuesto (1), ejemplos del mismo incluyen compuestos que contienen el grupo hidroxilo sometido a acilación, alquilación, fosforilación y boridación (por ejemplo, compuestos que contienen el grupo hidroxilo sometido a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación y dimetilaminometilcarbonilación). Además, cuando un grupo carboxi existe en el compuesto (I), ejemplos del profármaco mencionado arriba incluyen compuestos que contienen el grupo carboxi sometido a esterificación y amidación (por ejemplo, compuestos que contienen el grupo carboxi sometido a etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloximetil esterificación, etoxicarboniloxietil esterificación, amidación y

Tabla 1

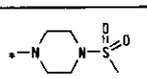
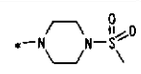
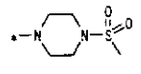
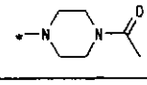
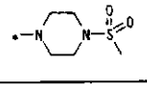
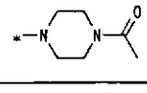
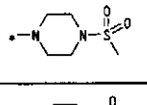
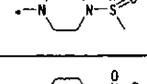
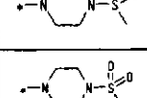
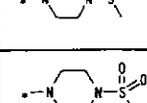
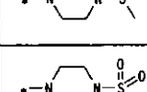
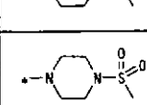
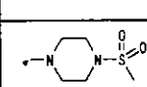
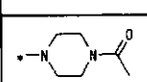
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A1	H	H	H	H	H	CH_3		N	C	N	C
A2	H	H	H	H	H	CH_2CH_3		N	C	N	C
A3	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A4	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A5	H	H	H	H	H	$CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A6	H	H	H	H	H	$CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A7	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A8	CH_3	H	H	H	H			N	C	N	C
A9	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A10	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A11	H	H	4-CF_3	H	H			N	C	N	C
A12	H	H	H	H	2-(R)-CH_3			N	C	N	C
A13	H	H	H	H	2-(S)-CH_3			N	C	N	C
A14	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A15	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C

Tabla 2

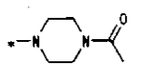
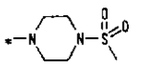
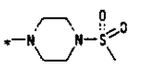
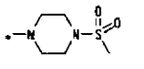
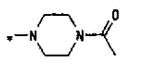
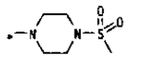
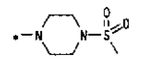
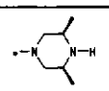
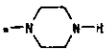
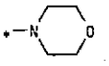
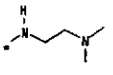
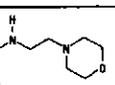
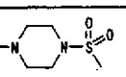
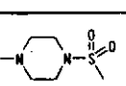
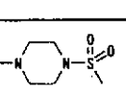
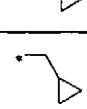
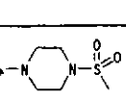
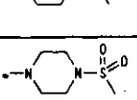
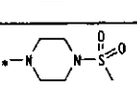
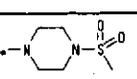
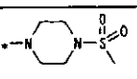
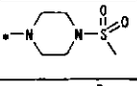
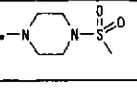
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A16	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A17	CH_3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A18	H	H	H	H	2-(R)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A19	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A20	CH_3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A21	H	H	4-CH_3	H	2-(R)-CH_3			N	C	N	C
A22	H	H	4-CH_3	H	2-(S)-CH_3			N	C	N	C
A23	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A24	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A25	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A26	CH_3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A27	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A28	CH_3	H	H	H	H			N	C	N	C
A29	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A30	CH_3	H	H	H	H			N	C	N	C

Tabla 3

	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A31	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A32	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A33	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A34	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A35	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A36	CH_3	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A37	CH_3	CH_3	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A38	H	H	H	H	H			N	C	C	C
A39	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	C	C
A40	H	H	4-CF_3	H	H			N	C	C	C
A41	CH3	H	H	H	H			N	C	C	C
A42	H	H	4-F	H	H			N	C	N	C
A43	H	H	4-NH_2	H	H			N	C	N	C
A44	H	H	4-$NHCH_3$	H	H			N	C	N	C
A45	H	H	4-NCH_3CH_3	H	H			N	C	N	C

25

Tabla 4

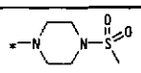
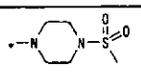
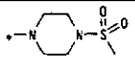
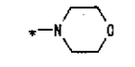
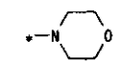
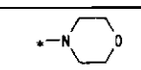
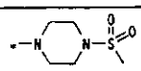
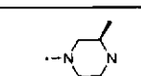
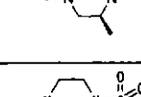
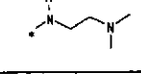
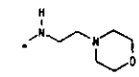
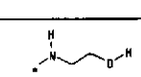
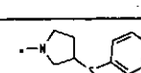
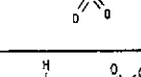
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*–NRbRc	A	B	D	E
A46	H	H	4-OCH_3	H	H			N	C	N	C
A47	H	H	H	H	H			N	N	C	C
A48	H	H	H	H	H			N	C	C	N
A49	H	H	H	H	H			N	C	C	C
A50	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A51	CH_3	H	H	H	H			N	C	N	C
A52	CH_3	H	H	H	H			N	C	N	C
A53	H	H	H	H	H	(S)- 		N	C	N	C
A54	H	H	H	H	H	(S)- 		N	C	N	C
A55	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A56	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A57	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A58	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A59	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A60	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C

Tabla 5

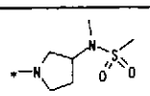
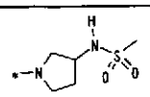
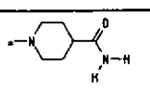
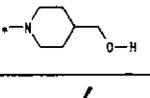
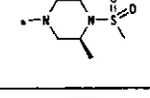
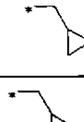
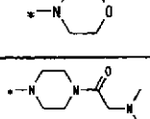
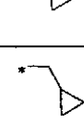
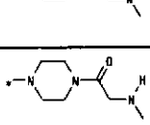
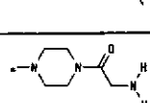
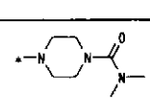
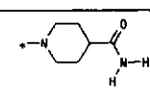
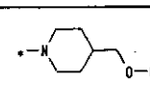
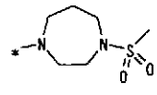
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A61	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A62	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A63	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A64	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A65	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A66	CH_3	H	H	H	H			N	C	N	C
A67	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A68	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A69	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A70	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A71	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A72	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A73	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C

Tabla 6

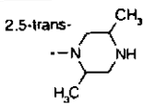
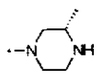
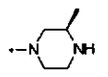
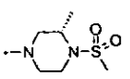
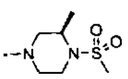
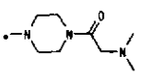
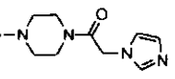
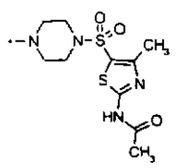
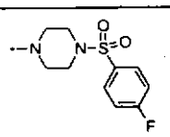
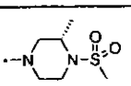
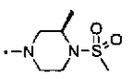
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A74	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A75	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A76	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A77	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A78	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A79	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A80	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A81	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A82	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A83	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A84	H	H	H	H	H			N	C	N	C

Tabla 7

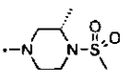
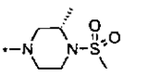
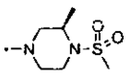
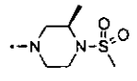
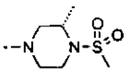
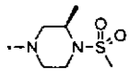
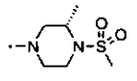
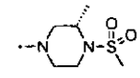
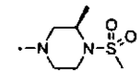
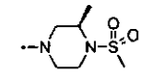
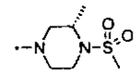
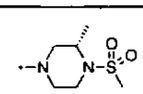
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A85	H	H	H	H	2-(R)-CH_3			N	C	N	C
A86	H	H	H	H	2-(S)-CH_3			N	C	N	C
A87	H	H	H	H	2-(R)-CH_3			N	C	N	C
A88	H	H	H	H	2-(S)-CH_3			N	C	N	C
A89	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A90	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A91	H	H	H	H	2-(R)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A92	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A93	H	H	H	H	2-(R)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A94	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A95	H	H	H	H	2-(R)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A96	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C

Tabla 8

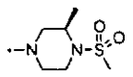
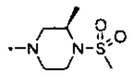
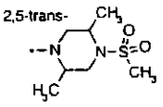
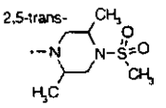
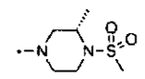
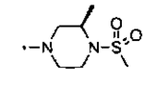
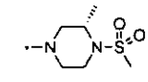
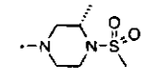
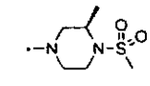
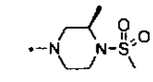
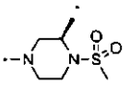
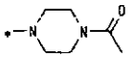
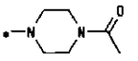
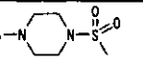
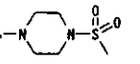
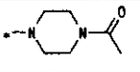
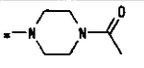
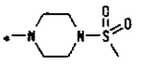
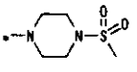
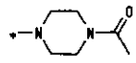
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A97	H	H	H	H	2-(R)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A98	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A99	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A100	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A101	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A102	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A103	H	H	4-CH_3	H	2-(R)-CH_3			N	C	N	C
A104	H	H	4-CH_3	H	2-(S)-CH_3			N	C	N	C
A105	H	H	4-CH_3	H	2-(R)-CH_3			N	C	N	C
A106	H	H	4-CH_3	H	2-(S)-CH_3			N	C	N	C
A107	H	H	H	H	2-(R)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C

Tabla 9

	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A108	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A109	H	H	H	H	2-(R)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A110	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A111	H	H	4-CH_3	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A112	H	H	4-CH_3	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A113	H	H	4-CH_3	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A114	H	H	4-CH_3	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A115	H	H	4-CH_3	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A116	H	H	4-CH_3	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A117	H	H	H	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A118	CH3	H	H	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A119	H	H	H	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A120	CH3	H	H	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A121	H	H	H	H	H	CH2cBu		N	C	N	C

81

Tabla 10

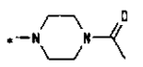
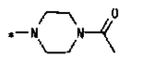
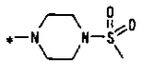
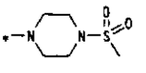
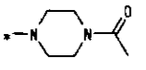
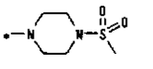
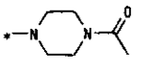
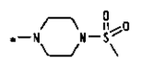
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A122	CH3	H	H	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A123	H	H	4-CH_3	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A124	H	H	4-CH_3	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A125	H	H	4-CH_3	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A126	H	H	4-CH_3	H	H	CH2cBu		N	C	N	C
A127	CH3	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A128	CH3	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A129	CH3	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A130	H	H	4-CH_3	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A131	H	H	4-CH_3	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A132	H	H	4-CH_3	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A133	H	H	H	H	H	$CH_2C(CH_3)_3$		N	C	N	C

Tabla 12

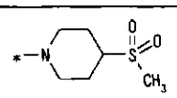
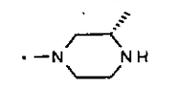
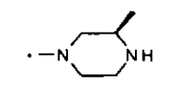
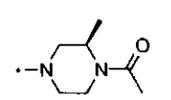
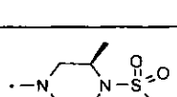
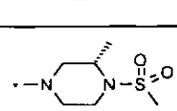
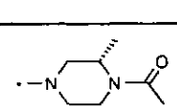
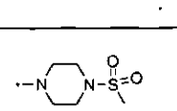
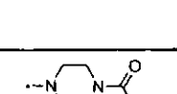
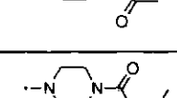
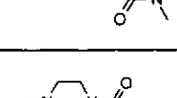
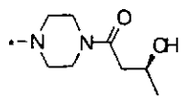
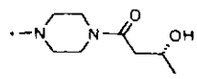
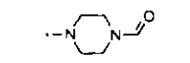
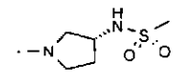
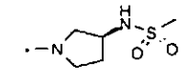
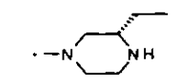
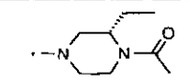
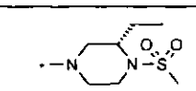
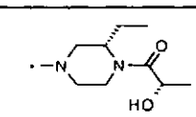
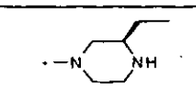
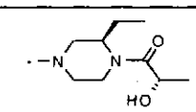
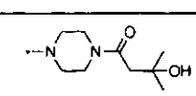
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A139	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A140	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A141	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A142	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A143	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A144	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A145	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A146	H	H	H	H	H	CH_2CHF_2		N	C	N	C
A147	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A148	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A149	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A150	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C

Tabla 13

	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A151	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A152	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A153	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A154	H	H	4-CH_3	H	H			N	C	N	C
A155	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A156	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A157	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A158	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A159	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A160	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A161	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A162	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C

85

Tabla 14

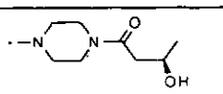
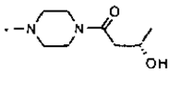
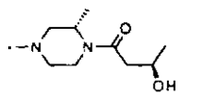
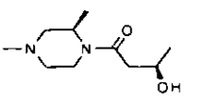
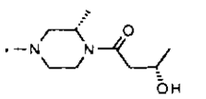
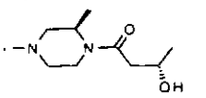
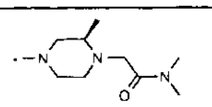
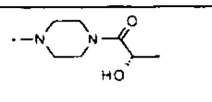
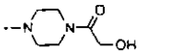
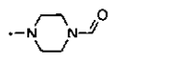
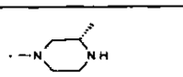
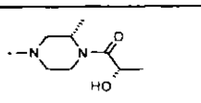
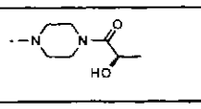
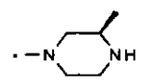
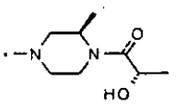
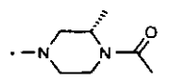
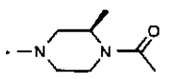
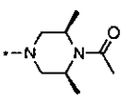
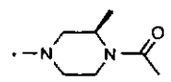
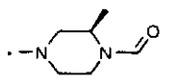
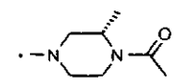
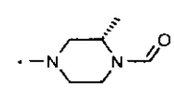
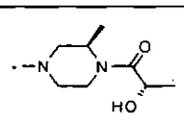
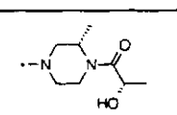
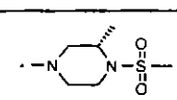
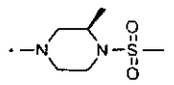
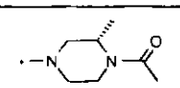
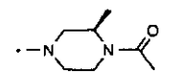
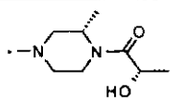
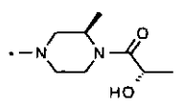
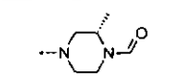
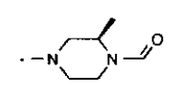
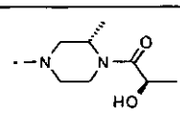
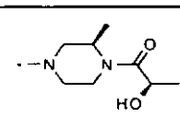
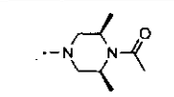
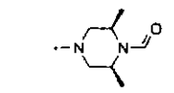
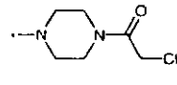
	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A163	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A164	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A165	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A166	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A167	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A168	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A169	CH3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A170	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A171	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A172	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A173	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A174	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A175	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C

Tabla 15

	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*–NRbRc	A	B	D	E
A176	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A177	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A178	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A179	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A180	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A181	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A182	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A183	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A184	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A185	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A186	H	H	H	H	H	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A187	CH_3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C

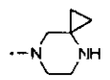
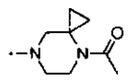
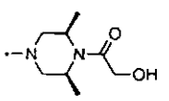
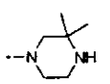
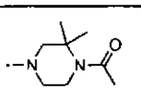
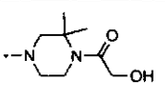
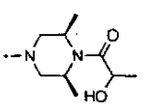
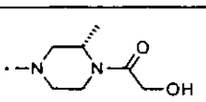
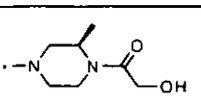
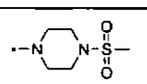
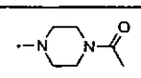
8↗

Tabla 16

	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A188	CH_3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A189	CH_3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A190	CH_3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A191	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A192	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A193	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A194	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A195	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A196	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A197	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A198	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A199	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C

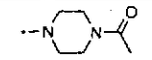
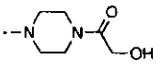
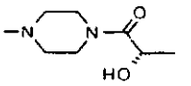
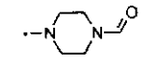
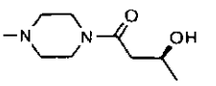
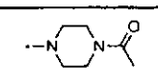
88

Tabla 17

	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A200	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A201	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A202	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A203	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A204	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A205	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A206	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A207	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A208	H	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C
A209	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	CH_2CF_3		N	C	N	C
A210	H	H	4-CH_3	H	2-(S)-CH_3			N	C	N	C

89

Tabla 18

	R^1	R^2	R^{31}	R^{32}	R^4	Ra	*-NRbRc	A	B	D	E
A211	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A212	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A213	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A214	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A215	H	H	H	H	2-(S)-CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$		N	C	N	C
A216	CH_3	H	H	H	H	CH_2CF_3		N	C	N	C

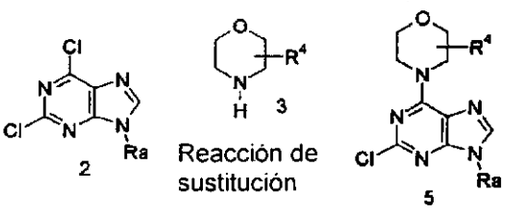
A partir de ahora se describirán los métodos para la producción de los compuestos representados por la fórmula general (1). Sin embargo, los métodos para la producción de los compuestos representados por la fórmula general (1) no se limitan a los siguientes métodos.

El compuesto representado por la fórmula general (1) y los productos intermedios del mismo puede ser producidos utilizando diversas reacciones conocidas descritas a continuación. En este momento, en la etapa de materias primas o productos intermedios, un grupo funcional puede ser protegido por un grupo protector adecuado. Ejemplos de tales

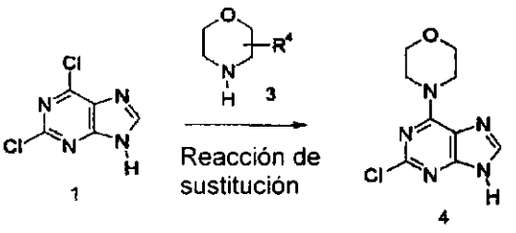
El compuesto 1 se convierte en el compuesto 2 al tratar el compuesto con un compuesto haluro de alquilo o un compuesto metansulfoniloxialquilo o un compuesto trifluorometansulfoniloxialquilo a temperatura ambiente a 150°C en un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano o acetonitrilo o un solvente mixto de los mismos en presencia de una base orgánica tal como carbonato de potasio, *ter*-butóxido de potasio o trietilamina o una base inorgánica con o sin la adición de un aditivo adecuado (por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio). 1 Hasta un exceso molar, de preferencia 1 a 5 moles de un haluro de alquilo o una base por mol del compuesto 1 es usada. El tiempo de reacción es 30 minutos a 72 horas, preferiblemente 30 minutos a 24 horas.

Además, el compuesto 1 también se puede convertir en el compuesto 2 mediante una reacción de Mitsunobu entre el compuesto 1 y un alcohol correspondiente (RaOH) del mismo. Por ejemplo, el compuesto 2 puede obtenerse al permitir que una mezcla del compuesto 1 y un alcohol correspondiente del mismo actúe en azodicarboxilato de dialquilo o similar en un solvente aprótico tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano en presencia de trifenilfosfina. 1 A un exceso molar, de preferencia 1 a 1.5 moles de un alcohol por mol de compuesto 1 es usado. El tiempo de reacción es 30

minutos a 24 horas, de preferencia 30 minutos a 10 horas. La temperatura de reacción es de preferencia de 0 a 80°C.

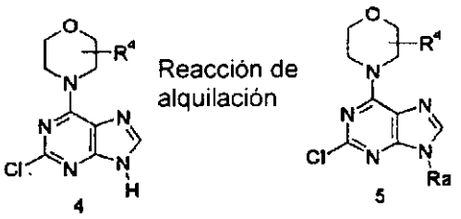


El compuesto 2 se convierte en el compuesto 5 al calentar el compuesto en un solvente adecuado (puede ser prótico o aprótico) en presencia del compuesto 3. 1 A un exceso molar, de preferencia 1 a 4 moles del compuesto 3 por mol del compuesto 2 es usado. La temperatura de reacción es de preferencia de alrededor de 60 a 100°C, muy preferiblemente 80 a 100°C. El tiempo de reacción es de preferencia de alrededor de 1 a 10 horas.

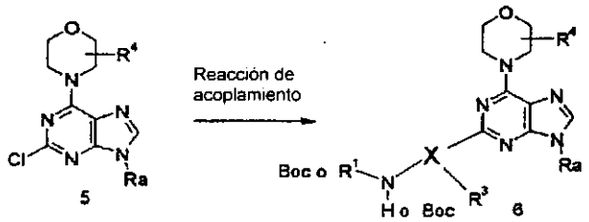


El compuesto 1 se convierte en el compuesto 4 al calentar el compuesto en un solvente adecuado (puede ser prótico o aprótico) en presencia del compuesto 3. La temperatura de reacción es de preferencia alrededor de 60 a 100°C, muy preferiblemente 80 a 100°C. El tiempo de reacción es de preferencia alrededor de 1 a 10 horas.

qu



El compuesto 4 se convierte en el compuesto 5 al tratar el compuesto 4 con un compuesto haluro de alquilo o un compuesto metansulfoniloxialquilo o un compuesto trifluorometansulfoniloxialquilo a temperatura ambiente a 150°C en un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano o acetonitrilo o un solvente mixto de los mismos, en presencia de una base orgánica tal como carbonato de potasio, *ter*-butóxido de potasio o trietilamina o una base inorgánica con o sin la adición de un aditivo adecuado (por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio). Se usa 1 a un exceso molar, de preferencia 1 a 5 moles de un haluro de alquilo o una base por mol del compuesto 4. El tiempo de reacción es 30 minutos a 72 horas, de preferencia 30 minutos a 24 horas.



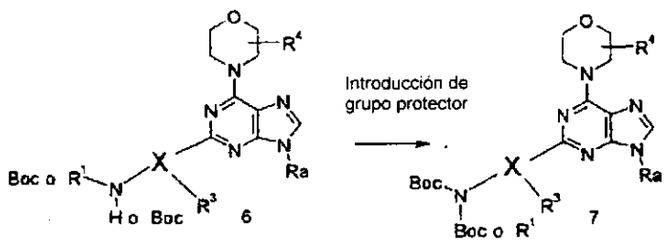
El compuesto 5 se convierte en el compuesto 6 al someter el compuesto 5 a una reacción de acoplamiento con un

reactivo de boro correspondiente, reactivo de estaño o similar usando una técnica química orgánica conocida. Por ejemplo, la conversión se lleva a cabo al añadir una base orgánica o una base inorgánica tal como, por ejemplo, carbonato ácido de sodio, fosfato tripotásico, o diisopropiletilamina, un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina), y un aditivo promotor de reacción conocido (por ejemplo, cloruro de litio o yoduro de cobre) al compuesto 5 según se requiera en presencia de un ácido borónico orgánico adecuado, compuesto de boronato orgánico, estaño orgánico, zinc orgánico, magnesio orgánico, o similar y un catalizador de metal de transición adecuado (por ejemplo, un compuesto de paladio).

En la reacción de acoplamiento mencionada arriba, un solvente adecuado que no afectó adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano, y agua o un solvente mixto del mismo, se usa como el solvente, y la temperatura de reacción es 0 a 300°C, preferiblemente temperatura ambiente a 200°C. Se usa 1 a un exceso molar, de preferencia 1 a 5 moles de ácido borónico orgánico, un éster borónico y una base por mol de compuesto 5. El tiempo de reacción es de preferencia 1 minuto a 60 horas, muy preferiblemente 5 minutos a 24 horas.

Además, la reacción de acoplamiento también se

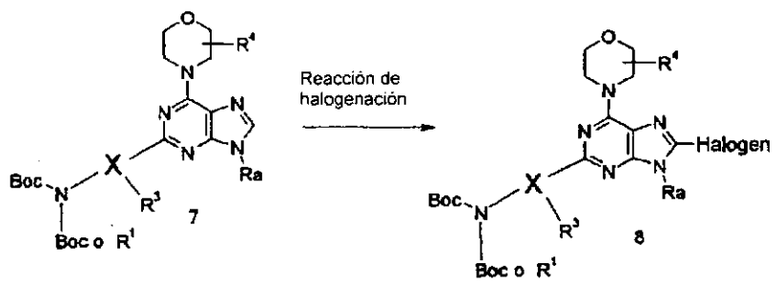
puede llevar a cabo similarmente al proteger un grupo amino de ácido borónico, un éster borónico o similar usado por un grupo protector adecuado tal como un grupo que pueda usarse normalmente como un grupo protector para un grupo amino de, por ejemplo, un grupo *ter*-butoxicarbonilo, un grupo benzoiloxicarbonilo o un grupo aliloxicarbonilo. En este caso, ya que una parte de un grupo protector puede removerse bajo una condición en la que se use una base como un catalizador, también se puede inducir una reacción de acoplamiento en el compuesto 7 con una técnica similar a la condición mostrada en la fórmula 17.



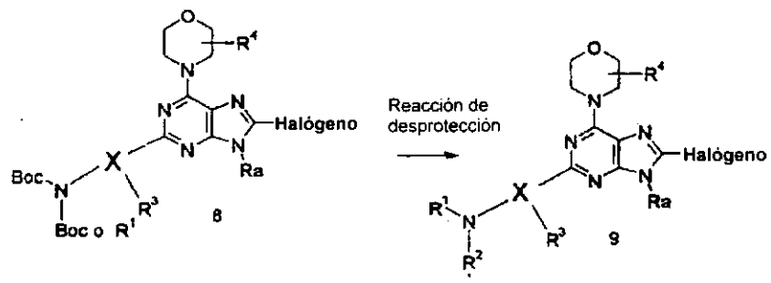
El compuesto 6 (cuando uno o más sustituyentes presentes en un átomo de nitrógeno unido a X son un átomo de nitrógeno en la figura) se convierte en el compuesto 7 al hacer reaccionar un exceso molar, de preferencia 2 a 5 moles de Boc_2O por mol de compuesto 6 en un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, con la adición de una cantidad catalítica de una base tal como 4-dimetilaminopiridina a temperatura ambiente a

92

80°C durante alrededor de 1 a 10 horas.

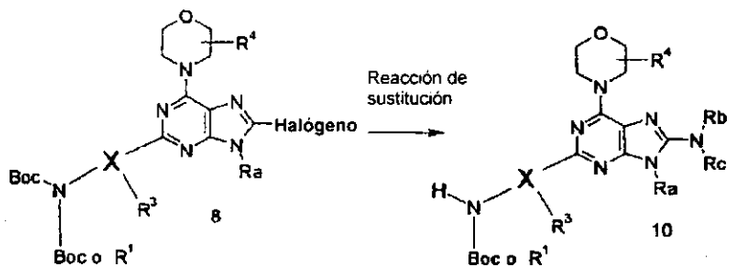


El compuesto 7 se convierte en el compuesto 8 al hacer reaccionar 1 mol a un exceso molar, de preferencia 1 a 3 moles de un agente halogenante usado normalmente tal como, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo o BrI por mol de compuesto 7 en un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo o cloruro de metileno) a temperatura ambiente a 80°C durante 1 a 24 horas. Puede añadirse un iniciador de reacción radical ocasionalmente.



El compuesto 8 se convierte en el compuesto 9 al permitir que actúen ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o similares. La temperatura de reacción es 0 a 100°C, de preferencia 0°C a la temperatura

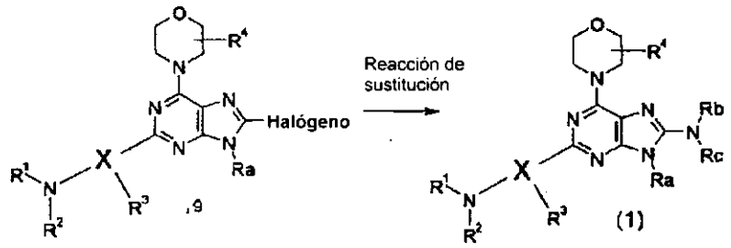
ambiente. La conversión se puede llevar a cabo al añadir un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno o 1,4-dioxano, en un momento adecuado.



El compuesto 8 se convierte en el compuesto 10 usando un solvente tal como sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, N-metilpirrolidona, o *ter*-butanol como el solvente y 1-mol a un exceso molar, de preferencia 2 a 10 moles de una amina correspondiente de los mismos en el intervalo de 80 a 200°C.

Cuando Rb y Rc tienen uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo E mencionado arriba, uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo E puede introducirse en la amina correspondiente de antemano. Además, los sustituyentes (Grupo E) pueden ser introducidos mediante un método conocido después de proteger la posición en la amina en la cual los sustituyentes vayan a ser introducidos más

adelante según se requiera, llevando a cabo la reacción de sustitución con el compuesto 8, y luego removiendo el grupo protector. Cuando no se requiera un grupo protector, los sustituyentes pueden ser introducidos con un método conocido después de la reacción de sustitución con el compuesto 8.

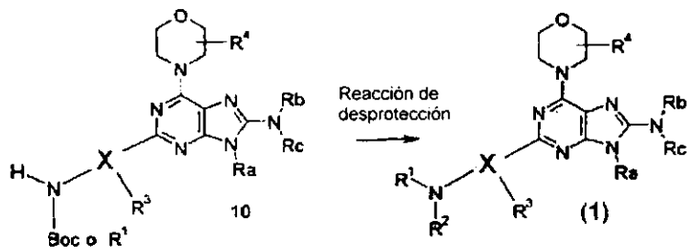


El compuesto 9 se convierte en el compuesto (1) usando un solvente tal como sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil acetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, N-metilpirrolidona, o *ter*-butanol como el solvente y 1 a un exceso molar, de preferencia 2 a 10 moles de la amina correspondiente en el intervalo de 80 a 200°C.

Cuando Rb y Rc tienen uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo E mencionado arriba, los sustituyentes seleccionados del Grupo E pueden introducirse en la amina correspondiente de antemano. Además, los sustituyentes (Grupo E) pueden introducirse mediante un método conocido después de proteger la posición en la amina en la cual se vaya a introducir los sustituyentes más adelante según se requiera,

100

llevando a cabo la reacción de sustitución con el compuesto 9, y luego removiendo el grupo protector. Cuando no se requiera un grupo protector, los sustituyentes pueden introducirse mediante un método conocido después de la reacción de sustitución con el compuesto 9.

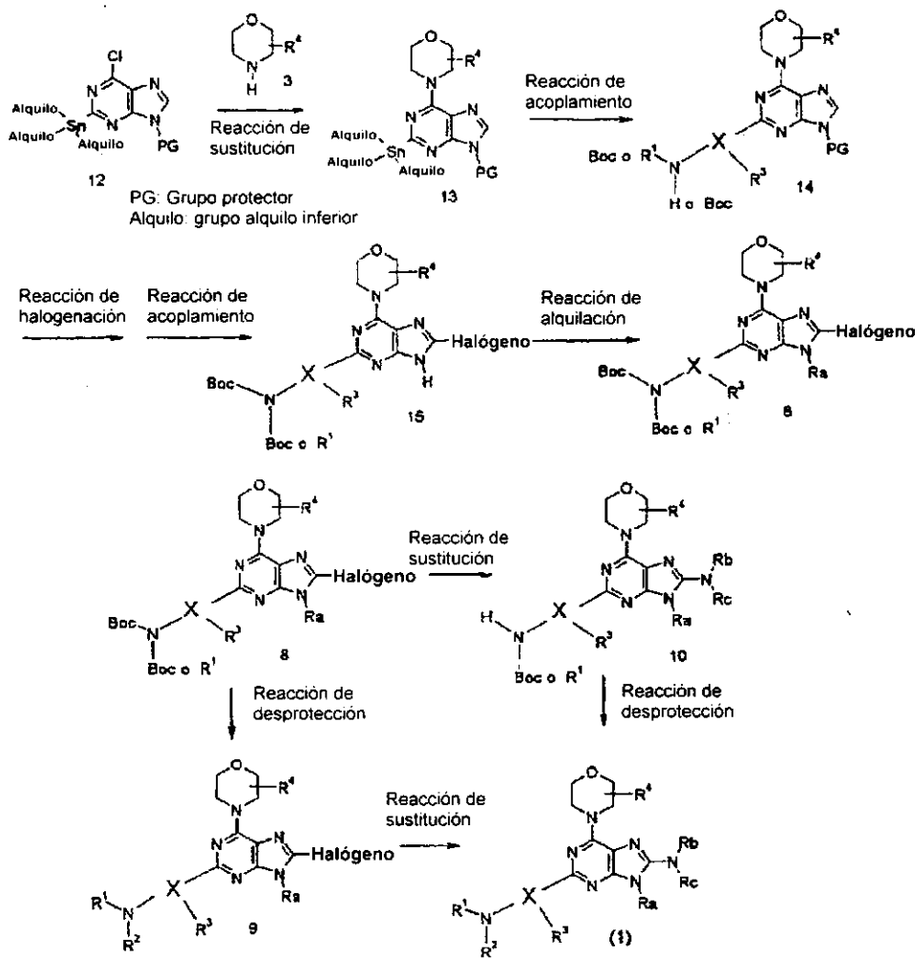


El compuesto 10 se convierte en el compuesto (1) al permitir que actúen ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o similares. La temperatura de reacción es de preferencia 0 a 100°C, muy preferiblemente 0°C a la temperatura ambiente. La conversión se puede llevar a cabo usando un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, o 1,4-dioxano, en un momento adecuado.

Además, el compuesto que tiene la fórmula (1) de la presente invención también se puede producir fácilmente de acuerdo con el método descrito a continuación.

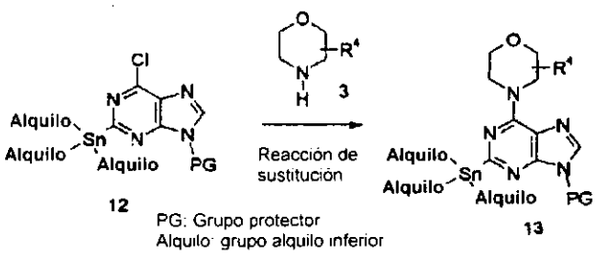
101

Método de producción 2

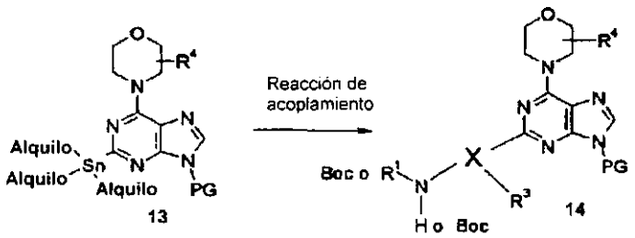


en donde R^1, R^2, R^3, R^4, Ra, Rb, Rc y X tienen los mismos significados que los definidos arriba, PG representa un grupo protector usado normalmente, tal como, por ejemplo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *ter*-butoxicarbonilo, un grupo trialquilsililo, un grupo *ter*-butildifenilsililo, o un grupo trimetilsililetilo, halógeno representa un grupo halógeno y alquilo representa un grupo alquilo inferior.

En adelante, se describirá cada etapa del esquema de reacción mencionado arriba.



El compuesto 12, el cual puede sintetizarse mediante un método conocido (por ejemplo, Brun, Virginie et al., Tetrahedron, 2002, 58, 7911-7924), se convierte en el compuesto 13 al calentar el compuesto en un solvente adecuado (puede ser prótico o aprótico) en presencia del compuesto 3. La temperatura de reacción es de preferencia arriba de 60 a 100°C, muy preferiblemente 80 a 100°C. El tiempo de reacción es de preferencia 1 a 10 horas.



El compuesto 13 se convierte en el compuesto 14 al someter el compuesto 13 a una reacción de acoplamiento con un reactivo de halógeno correspondiente, reactivo de mesilato o similar usando una técnica de química orgánica conocida. Por ejemplo, la conversión se lleva a cabo al añadir un reactivo

de halógeno, un reactivo de mesilato o similar que corresponda al compuesto 13 en presencia de un catalizador de metal de transición (por ejemplo, un compuesto de paladio), con la adición de una sal orgánica o una base inorgánica tal como, por ejemplo, carbonato ácido de sodio, fosfato de tripotasio o diisopropiletilamina, un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina), y un aditivo promotor de reacción conocido tal como, por ejemplo, cloruro de litio o yoduro de cobre según se requiera.

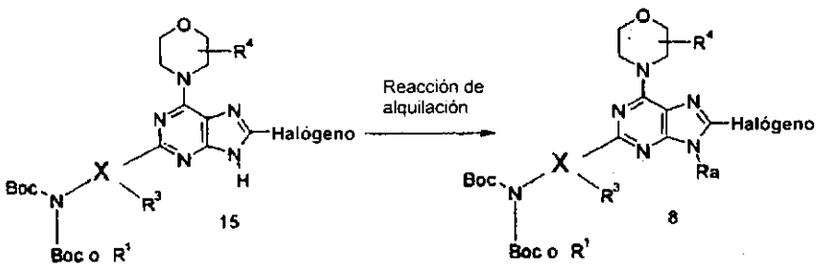
En la reacción de acoplamiento mencionada arriba, un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano, o agua o un solvente mixto de los mismos, es usado, y la temperatura de reacción es de preferencia 0 a 300°C, muy preferiblemente temperatura ambiente a 200°C. Se usa 1 a un exceso molar, de preferencia 1 a 5 moles de un reactivo de halógeno, un reactivo de mesilato o similar y una base por mol del compuesto 13. El tiempo de reacción es de preferencia 1 minuto a 60 horas, muy preferiblemente 5 minutos a 24 horas.



La halogenación de la 8ª posición del compuesto 14

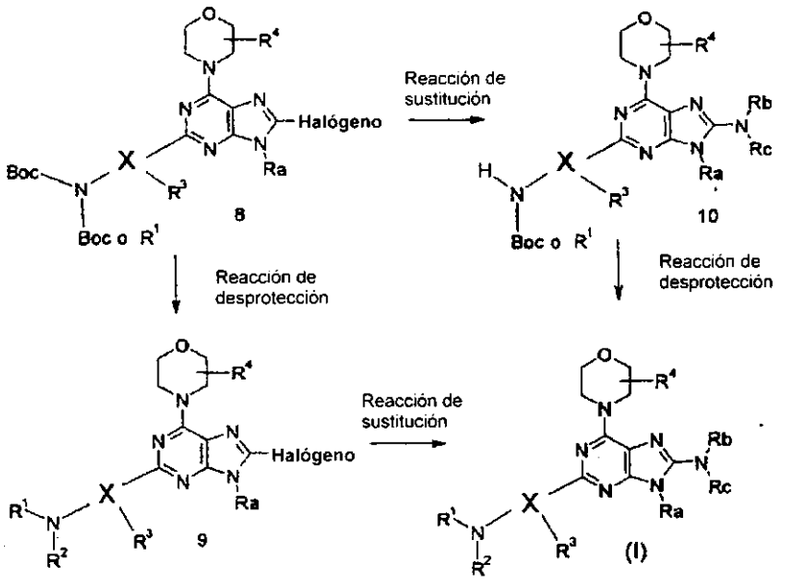
se lleva a cabo al hacer reaccionar 1 mol a un exceso molar, de preferencia 1 a 3 moles de un agente halogenante normalmente usado tal como, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo o BrI en un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo o cloruro de metileno, a temperatura ambiente a 80°C durante 1 a 24 horas. Dependiendo del reactivo usado, un grupo protector en la 9ª posición puede removerse simultáneamente en la etapa de halogenación para obtener el compuesto 15 en una etapa. Cuando un grupo protector se mantiene en la 9ª posición en la etapa de halogenación, el grupo protector (un grupo arilsulfonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo trialquilsililo, un grupo *ter*-butildifenilsililo, o un grupo trimetilsililetilo) también se puede remover por separado de un grupo *ter*-butoxicarbonilo mediante un método conocido para obtener el compuesto 15. Además, cuando un grupo *ter*-butoxicarbonilo está presente en el átomo de nitrógeno unido a X, el grupo protector en la 9ª posición también puede ser removido al mismo tiempo que la remoción de un grupo *ter*-butoxicarbonilo al permitir que un reactivo ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fórmico actúe en la etapa de desprotección. En este momento, un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-

dimetilformamida, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, o 1,4-dioxano, puede ser usado en un momento adecuado.



El compuesto 15 se convierte en el compuesto 8 al añadir un aditivo adecuado (por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio) en un solvente adecuado que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, o acetonitrilo o un solvente mixto de los mismos, en presencia de una base orgánica o una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, *ter*-butóxido de potasio o trietilamina) y tratando la mezcla resultante con un compuesto haluro de alquilo, un compuesto metansulfoniloxialquilo o similar a temperatura ambiente a 150°C. Se usa 1 a un exceso molar, de preferencia 1 a 5 moles de un haluro de alquilo o una base por mol del compuesto 15. El tiempo de reacción es de preferencia 30 minutos a 72 horas, muy preferiblemente 30 minutos a 24 horas.

106



El compuesto 8 se convierte en el compuesto (1) mediante el método descrito en el Método de Producción 1 mencionado arriba.

Cuando Rb y Rc tienen uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo E mencionado arriba, los sustituyentes seleccionados del Grupo E pueden introducirse en la amina correspondiente de antemano. Más aún, los sustituyentes (Grupo E) pueden introducirse mediante un método conocido después de proteger la posición en la amina en la cual se vaya a introducir un sustituyente más adelante según se requiera, llevando a cabo la reacción de sustitución con compuesto 8 ó 9, y luego removiendo el grupo protector. Cuando no se requiere un grupo protector, los sustituyentes pueden ser introducidos mediante un método conocido después de la reacción de sustitución con el compuesto 8 ó 9.

107

El compuesto (1) de la presente invención producido mediante el método mencionado arriba puede ser aislado o purificado mediante un método conocido tal como, por ejemplo, extracción, precipitación, cromatografía, recristalización fraccional o recristalización.

Además, cuando el compuesto (1) de la presente invención o un producto intermedio del mismo tiene un carbono asimétrico, existen isómeros ópticos. Cada uno de estos isómeros ópticos puede ser aislado o purificado mediante un método usual tal como una recristalización fraccional (fraccionado con sal) que comprenda la recristalización con una sal adecuada o cromatografía en columna. Ejemplos de referencias para un método para separar isómeros ópticos de un racemato incluyen "J. Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley and Sons, Inc.".

Como se describió arriba, los inhibidores de PI3K e inhibidores de mTOR son útiles como agentes antitumor. El compuesto de la presente invención es útil como un agente antitumor, toda vez que muestra actividad inhibidora de PI3K y actividad inhibidora de mTOR.

En la presente invención, "tumor" incluye varios tipos de tumores, no limitados a tumores malignos, por ejemplo, carcinoma, sarcoma, tumores iniciales y similares. Específicamente, tumor maligno es algunas veces expresado como "cáncer" en la presente invención.

La actividad inhibidora de PI3K, actividad inhibidora de mTOR y actividad antitumor pueden determinarse mediante los métodos escritos en los ejemplos, pero los métodos no están limitados a estos ejemplos, y cualquier método puede ser usado.

La actividad inhibidora de PI3K puede determinarse mediante, por ejemplo, el método descrito en Cell, 125, 733-747 (2006). Más aún, ya que se sabe que Akt es activado por la activación de PI3K, la activación de Akt puede determinarse al examinar la fosforilación de Akt (Cell, 125, 733-747 [2006]). Más aún, la actividad inhibidora de mTORC1 puede ser determinada indirectamente al examinar la fosforilación de S6 (Cell, 125, 733-747 [2006]).

El compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento de tumores o cánceres, tales como, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer del sistema digestivo tal como cáncer de colon y cáncer gastrointestinal, cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer de seno, cáncer de hígado, cáncer en la región de la cabeza y/cuello tal como cáncer de cerebro, cáncer de sangre, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de piel tal como melanoma y tumor testicular.

Como se describió arriba, se sugiere que la vía PI3K-Akt juega un papel importante en crecimiento, supervivencia y angiogénesis de células cancerosas. El

compuesto de la presente invención se prefiere usar para el tratamiento de tumores con una vía PI3K-Akt activada. Ejemplos de tumores con activación de la vía PI3K-Akt incluyen tumores con sobre-expresión del gen y/o proteína de PI3K, tumores que tienen mutaciones en genes de PI3K y/o PTEN y tumores con un nivel de fosforilación de Akt activado.

La activación de la vía PI3K-Akt se puede determinar al examinar la sobre-expresión y/o mutación en PI3K y/o PTEN, y/o fosforilación de Akt, en muestras de tejido de paciente (muestras de tejido de pacientes pueden obtenerse mediante toma de muestras de sangre, biopsia, etc.) usando métodos bien conocidos tales como Southern blotting, Northern blotting, Western blotting, ELISA, microdisposiciones de ADN, métodos patológicos y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende el compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable y se puede administrar mediante varias inyecciones tales como inyección intravenosa, inyección intramuscular e inyección subcutánea o mediante varios métodos tales como administración oral y administración percutánea. El portador farmacéuticamente aceptable significa un material farmacológicamente aceptable (por ejemplo, excipiente, diluyente, aditivo o solvente) implicado en el transporte del compuesto de la presente invención o una composición que contiene el compuesto de la

presente invención de un órgano a otro órgano.

Las formulaciones pueden prepararse al seleccionar una formulación adecuada (por ejemplo, una formulación oral o una inyección) dependiendo del método de administración y usando los métodos normalmente usados para preparar varias formulaciones. Ejemplos de formulaciones orales incluyen tableta, polvo, gránulo, cápsula, píldora, trocisco, solución, jarabe, elixir, emulsión y suspensión acuosa o aceitosa. En administración oral, se puede usar un compuesto libre o una forma de sal. Una formulación acuosa puede prepararse al formar un aducto de ácido con un ácido farmacológicamente aceptable o al formar una sal de metal alcalino tal. como sodio. Como una inyección, un estabilizador, un conservador, un auxiliar de disolución y similares pueden usarse en la formulación. Después de llenar una solución que puede contener estos auxiliares y similares en un recipiente, una formulación para uso puede prepararse como una formulación sólida mediante liofilización o similar que se preparará inmediatamente antes de usar. Además, una dosis puede ser llenada en un recipiente, o dos o más dosis pueden ser llenadas en un recipiente.

Ejemplos de formulaciones sólidas incluyen tableta, polvo, gránulo, cápsula, píldora y trocisco. Estas formulaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el compuesto de la

presente invención. Ejemplos de aditivos incluyen carga, extensor, aglutinante, desintegrante, agente promotor de disolución, agente humectante de la piel y lubricante, y estos aditivos pueden seleccionarse y mezclarse según se requiera para preparar una formulación.

Ejemplos de formulaciones líquidas incluyen solución, jarabe, elixir, emulsión y suspensión. Estas formulaciones líquidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el compuesto de la presente invención. Ejemplos de aditivos incluyen agentes de suspensión y emulsionantes, y estos aditivos pueden seleccionarse y mezclarse según se requiera para preparar una formulación.

El compuesto de la presente invención puede usarse en el tratamiento de cáncer en mamíferos, en particular, humanos. La dosis y el intervalo de administración pueden seleccionarse adecuadamente de acuerdo con el juicio de un médico dependiendo del sitio de una enfermedad, la talla del paciente, el peso corporal, sexo o historial médico. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a un humano, la escala de dosis es de aproximadamente 0.01 a 500 mg/kg de peso corporal al día, de preferencia alrededor de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se administra a un humano una vez al día, o la dosis se divide en dos o cuatro veces, y

la administración se repite a un intervalo adecuado. Más aún, la dosis diaria puede exceder la dosis mencionada arriba a discreción de un médico, si es necesario.

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros agentes antitumor. Ejemplos de otros agentes antitumor incluyen antibióticos antitumor, componentes vegetales antitumor, modificadores de respuestas biológicas (BRMs), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumor, fármacos de direccionamiento molecular y otros agentes antitumor.

Más específicamente, ejemplos de agentes alquilantes incluyen agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada, N-óxido de mostaza nitrogenada, y clorambucilo, agentes alquilantes de aziridina tales como carbocuona y tiotepa, agentes alquilantes de epóxido tales como dibromomanitol y dibromodulcitol, agentes alquilantes de nitrosourea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorozotocina y ranimustina, busulfan, tosilato de improsulfan, y dacarbacina.

Ejemplos de anti-metabolitos incluyen anti-metabolitos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y tioinosina, anti-metabolitos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y enocitabina, y anti-

113

folatos tales como metotrexato y trimetrexato.

Ejemplos de antibióticos antitumor incluyen agentes antitumor antibióticos de antraciclina tales como mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorrubicina, aclarrubicina, doxorrubicina, pirarrubicina, THP-adriamicina, 4'-epixodorrubicina y epirrubicina, cromicina A 3 y actinomicina D.

Ejemplos de componentes vegetales antitumor incluyen vinca alcaloides tales como vindesina, vincristina y vinblastina, taxanos tales como paclitaxel y docetaxel, y epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.

Ejemplos de BRMs incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.

Ejemplos de hormonas incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinilestradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.

Ejemplos de vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A.

Ejemplos de antibióticos antitumor y fármacos dirigidos moleculares incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib,

gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib y sorafenib.

Ejemplos de otros agentes antitumor incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifen, derivados de cantotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalan, L-asparaginasa, acecratona, esquizofilan, picibanil, procarbacina, pipobroman, neocarzinostatina, hidroxiurea, ubenimex y crestina.

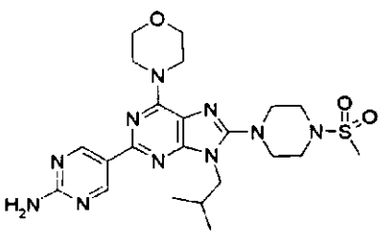
La presente invención abarca métodos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de cáncer, que comprende la administración del compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

Además, la presente invención abarca el uso del compuesto de la presente invención o una sal del mismo o un solvato del compuesto o la sal para la producción de los medicamentos mencionados arriba.

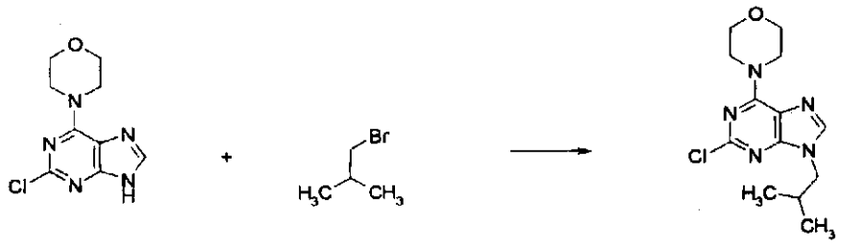
Ejemplos

Ejemplo 1

5-{9-Isobutil-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



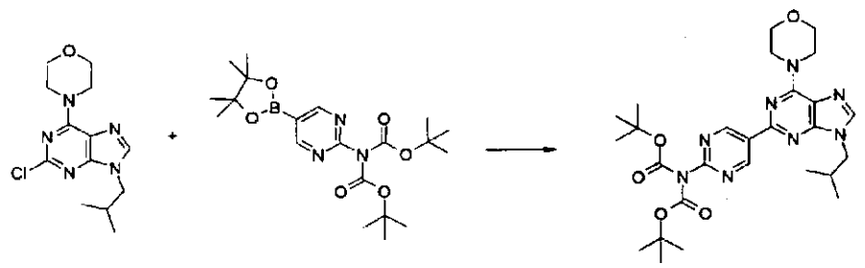
Etapa 1: 2-Cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purina



N,N-dimetilformamida (60 ml), bromuro de isobutilo (2 ml, 18 mmoles) y carbonato de potasio (3 g) se añadieron a 2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina (5 g, 17 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5.2 g, 100%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.30 Hz), 2.20-2.29 (1H, m), 3.82-3.84 (4H, m), 3.96 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.30 (4H, brs), 7.66 (1H, s).

Etapa 2: Dicarbonato de [5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo

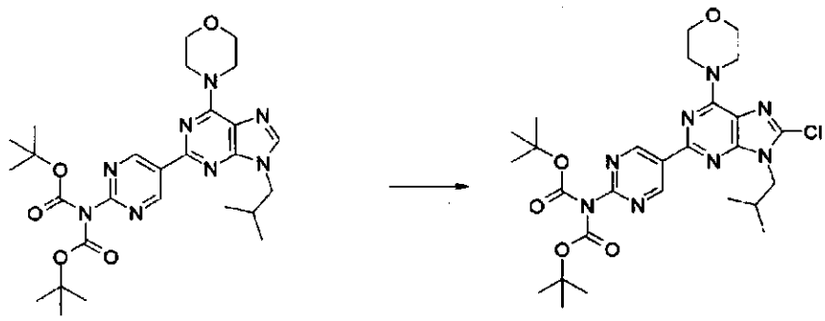


1,4-Dioxano (50 ml) y agua (25 ml) se añadieron a 2-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purina (3.0 g, 10.1 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imida (4.3 g, 10.1 mmoles) y carbonato de sodio (3.2 g) y la atmosfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno bajo agitación. Se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0.6 g, 0.51 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas después de que la atmósfera en el recipiente de reacción fuera sustituida con nitrógeno de nuevo. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) seguido por la adición de 4-dimetilaminopiridina (120 mg) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (4.4 g, 20.3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:2 a 6:4) para dar el compuesto del título (4.7 g, 84%) como una sustancia amorfa incolora.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.87 Hz), 1.48 (18H, s), 2.29-2.34 (1H, m), 3.87-3.89 (4H, m), 4.06 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.39 (4H, brs), 7.75 (1H, s), 9.67 (2H, s).

117

Etapa 3: Dicarbonato de [5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo

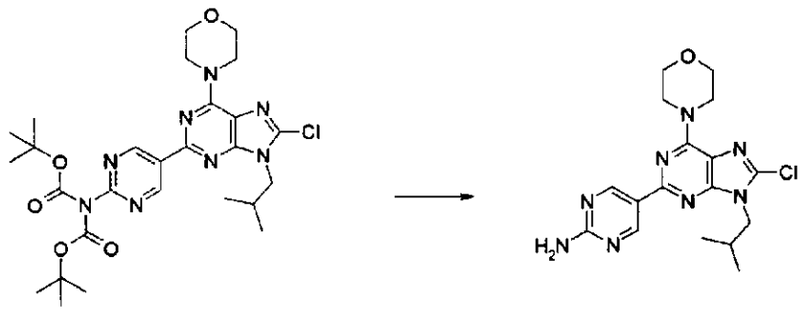


Dicarbonato de [5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo (4.7 g, 8.47 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml) seguido por la adición de N-clorosuccinimida (1.7 g, 12.7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 6:4) para dar el compuesto del título (4.6 g, 92%) como una sustancia amorfa incolora.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.87 Hz), 1.48 (18H, s), 2.32-2.39 (1H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 4.06 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.31 (4H, brs), 9.63 (2H, d, J = 5.15 Hz).

118

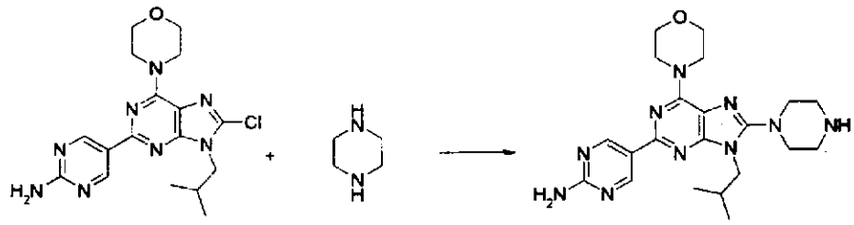
Etapa 4: 5-(8-Cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina



Dicarbonato de [5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo (4.5 g, 7.6 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (60 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió tolueno al residuo, y el solvente se evaporó de nuevo. El residuo se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.9 g, 98%) como un sólido blanco.

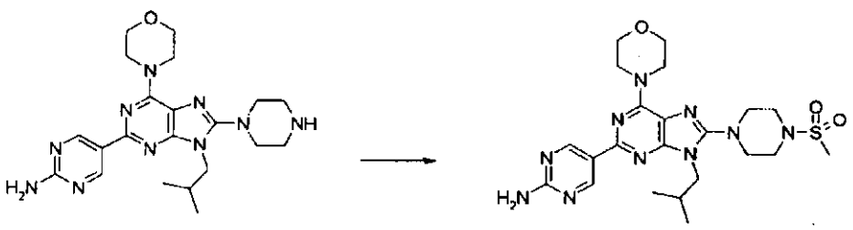
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.92 (6H, d, J = 6.30 Hz), 2.23-2.28 (1H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.02 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.19 (4H, brs), 7.09 (2H, s), 9.09 (2H, s).

Etapa 5: 5-(9-Isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina



Piperazina (2.0 g, 23 mmoles) y N-metilpirrolidona (10 ml) fueron añadidos a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (1.0 g, 2.6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 130°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se concentró bajo presión reducida. Este compuesto (10 ml en líquido) fue almacenado con N-metilpirrolidona que quedaba y se usó para la siguiente etapa.

Etapa 6: 5-{9-Isobutil-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



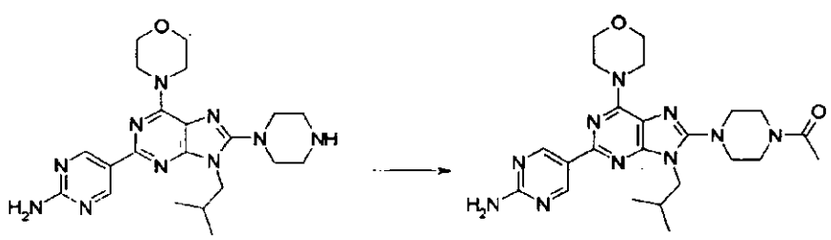
120

Trietilamina (143 µl) y cloruro de mesilo (50 µl, 0.63 mmoles) se añadieron a 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (2 ml de solución de 100 mg de este compuesto en 1 ml de NMP) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió además cloruro de mesilo (50 µl, 0.63 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, luego la mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (135 mg, 51%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.83 (6H, d, J = 6.30 Hz), 2.37-2.42 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.30 (8H, brs), 3.73-3.75 (4H, m), 3.95 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.18 (4H, brs), 7.00 (2H, s), 9.06 (2H, s).

Ejemplo 2

5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



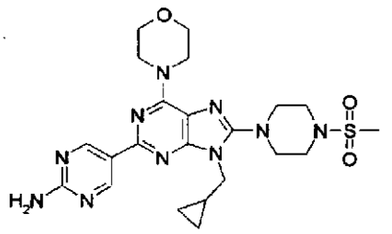
12

Trietilamina (143 µl) y cloruro de acetilo (50 µl, 0.72 mmoles) fueron añadidos a 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (2 ml de solución de 100 mg de este compuesto en 1 ml de N-metilpirrolidona) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (2 ml) seguido por la adición de solución de metóxido de sodio-metanol al 25% (1 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadió sulfóxido de dimetilo (3 ml) al residuo, después la mezcla resultante se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó similarmente, y luego el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (150 mg, 61%) como un sólido amarillo pálido.

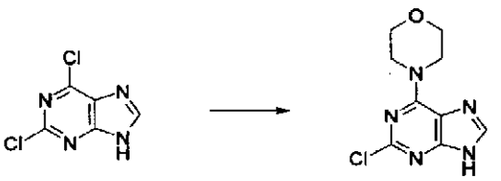
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.83 (6H, d, J = 6.87 Hz), 2.05 (3H, s), 2.38-2.43 (1H, m), 3.12-3.15 (2H, m), 3.21-3.22 (2H, m), 3.59-3.62 (4H, m), 3.73-3.75 (5H, m), 3.96 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.18 (4H, brs), 6.99 (2H, s), 9.06 (2H, s).

Ejemplo 3

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Etapa 1: 2-Cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina

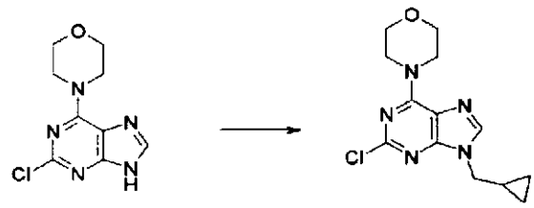


Morfolina (46.9 ml, 538.2 mmoles) se añadió a una solución en etanol (1.2 l) de 2,6-dicloropurina (50.9 g, 269.1 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y luego se concentró hasta que el solvente se redujera casi a la mitad de su volumen y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol y se secó a 50°C bajo presión reducida para dar una mezcla (63.3 g, 95%) del compuesto del título y clorhidrato de morfolina (aproximadamente 13:1) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.67-3.77 (4H, m), 3.84-4.56

(4H, brm), 8.16 (1H, s).

Etapa 2: 2-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purina

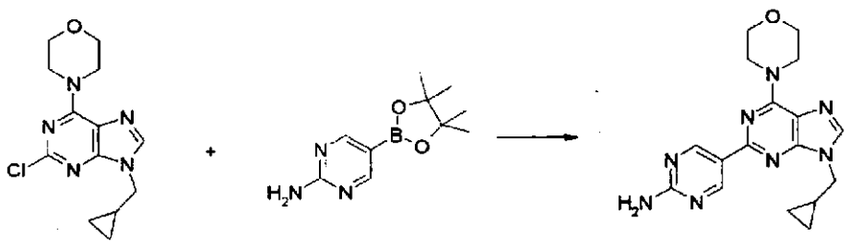


Carbonato de potasio (36.0 g, 260.5 mmoles) y bromuro de ciclopropilmetilo (20.2 g, 143.3 mmoles) fueron añadidos a una suspensión en N,N-dimetilformamida (400 ml) de 2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purina (32.4 g; pureza, alrededor de 96%; 130.2 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó reposar a enfriar, luego se vertió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con éter dietílico y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (26.9 g, 70%) como un cristal acicular incoloro. El licor madre se concentró más mediante el mismo procedimiento para dar el cristal secundario del compuesto del título (7.68 g, 20%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.41-0.46 (2H, m), 0.64-0.69 (2H,

m), 1.26-1.35 (1H, m), 3.81-3.85 (4H, m), 4.00 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.05-4.55 (4H, brm), 7.81 (1H, s).

Etapa 3: 5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

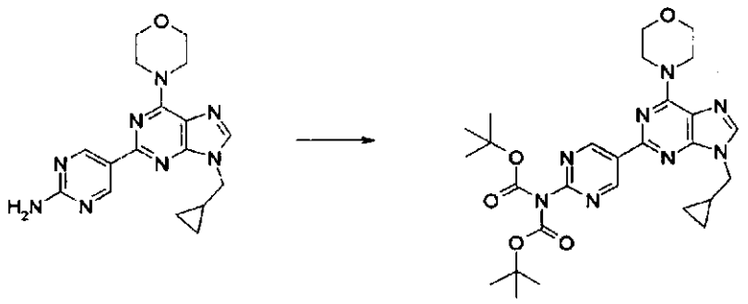


Carbonato de sodio (3.25 g, 30.6 mmoles) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0.59 g, 0.51 mmoles) fueron añadidos a una solución en mezcla de 1,4-dioxano (60.0 ml)-agua (30.0 ml) de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purina (3.0 g, 10.2 mmoles) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (2.5 g, 11.2 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y después se vertió en agua, y se añadió acetato de etilo para separar las capas. El sólido precipitado en la capa acuosa se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3.63 g, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.46-0.52 (2H, m), 0.64-0.70 (2H, m), 1.28-1.39 (1H, m), 3.84-3.90 (4H, m), 4.08 (2H, d, J =

7.08 Hz), 4.28-4.46 (4H, m), 5.22 (2H, brs), 7.84 (1H, s), 9.27 (2H, s).

Etapa 4: Dicarbonato de {5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo

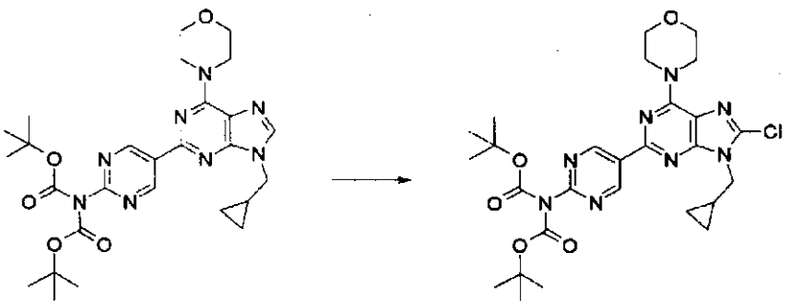


Dicarbonato de di-*ter*-butilo (35.6 g, 163.2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.80 g, 6.53 mmoles) fueron añadidos a una suspensión en N,N-dimetilformamida (350 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (11.5 g, 32.6 mmoles) a temperatura ambiente. La solución de mezcla de reacción color anaranjado pálido se agitó durante 22 horas y después la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos de presión media (hexano:acetato de etilo = 7:3 a 3:2) para dar el compuesto del título (17.4 g, 96%) como una sustancia amorfa incolora.

126

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.48-0.55 (2H, m), 0.65-0.74 (2H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 1.48 (18H, s), 3.85-3.93 (4H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 4.29-4.50 (4H, m), 7.90 (1H, s), 9.67 (2H, s).

Etapa 5: Dicarbonato de {5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo



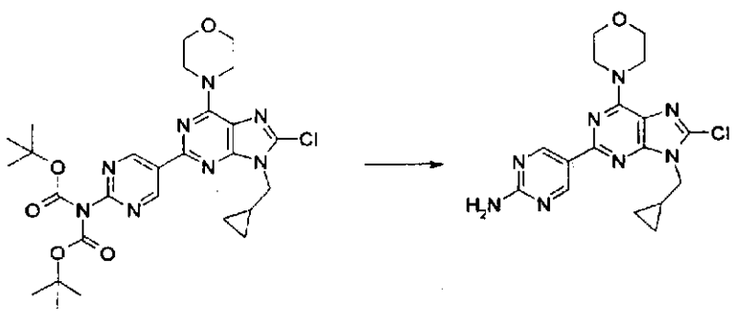
N-Clorosuccinimida (4.6 g, 34.5 mmoles) se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (350 ml) de dicarbonato de {5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo (17.3 g, 31.3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 14 horas seguida por la adición de N-clorosuccinimida (2.09 g, 15.7 mmoles), se añadió más N-clorosuccinimida (1.05 g, 7.83 mmoles) 3.5 horas más tarde, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y

127

el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 17.3 a hexano:acetato de etilo:diclorometano = 16:4:0.3) para dar el compuesto del título (15.31 g, 83%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.52-0.63 (4H, m), 1.31-1.42 (1H, m), 1.49 (18H, s), 3.83-3.90 (4H, m), 4.13 (2H, d, J = 6.88 Hz), 4.19-4.44 (4H, brm), 9.64 (2H, s).

Etapa 6: 5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

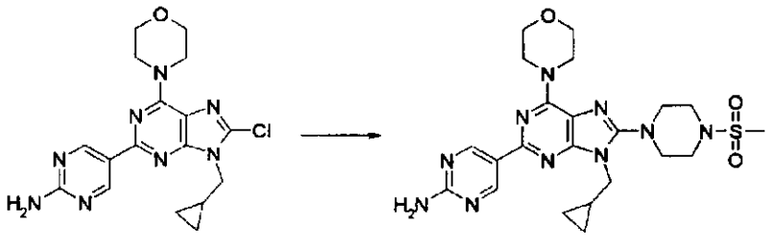


Ácido trifluoroacético (150 ml) se añadió a una solución en diclorometano (300 ml) de dicarbonato de {5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo (15.3 g, 26.1 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, después se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con un solvente mixto de cloroformo-acetato de etilo (5:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y,

después de que la mezcla de reacción se filtrara, el filtrado se concentró bajo presión reducida y se evaporó hasta la sequedad para dar el compuesto del título (10.2 g, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.51-0.60 (4H, m), 1.30-1.42 (1H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 4.11 (2H, d, J = 7.34 Hz), 4.22-4.36 (4H, brm), 5.16-5.28 (2H, m), 9.24 (2H, s).

Etapa 7: 5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

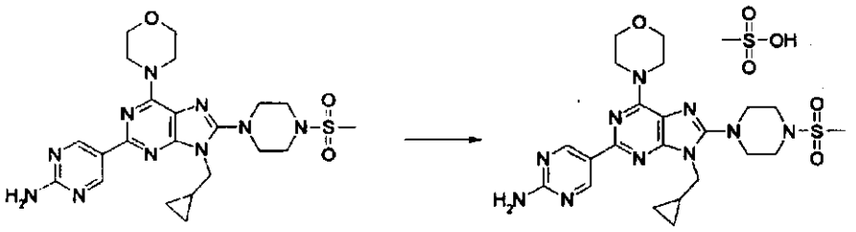


Una solución en sulfóxido de dimetilo (1.0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (101.9 mg, 0.26 mmoles) y N-mesilpiperazina (125.8 mg, 0.77 mmoles) se calentó a 140°C y se agitó durante 4 horas seguida por la adición de N-mesilpiperazina (83.8 mg, 0.51 mmoles) y la mezcla resultante se agitó más a 140°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar seguida por la adición de diclorometano-metanol (10:1) y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se

secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla de reacción se filtró, después el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa ((diclorometano:metanol = 15:1) para dar el compuesto del título (89.2 mg, 68%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.49-0.59 (4H, m), 1.31-1.32 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.36-3.49 (8H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.96 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.18-4.38 (4H, brm), 5.29 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Etapa 8: Metansulfonato de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



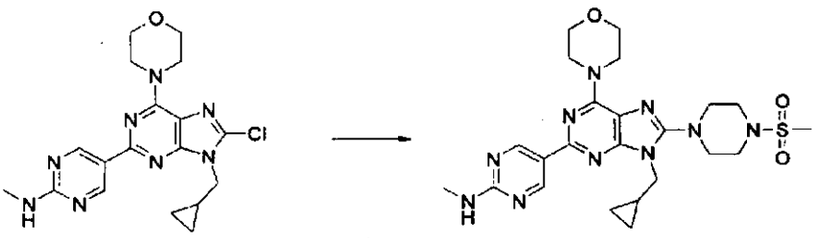
5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (149.4 mg, 0.29 mmoles) se agitó en un solvente mixto de diclorometano-metanol (3:2) seguido por la adición de ácido metansulfónico (18.7 µl, 0.29 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida y el residuo resultante se secó a 60°C bajo presión reducida para dar el compuesto del título (176.7 mg, 100%) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.45-0.50 (2H, m), 0.57-0.62 (2H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.47 (8H, brs), 3.84-3.90 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.16-4.37 (4H, brm), 9.32 (2H, brs).

Ejemplo 4

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N-metilpirimidin-2-amina



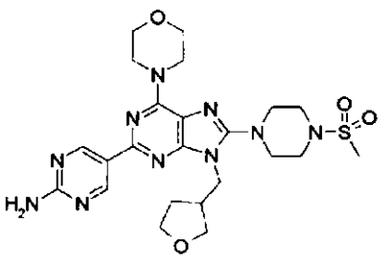
Una solución en sulfóxido de dimetilo (1.0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (140.5 mg, 0.29 mmoles) y N-mesilpiperazina (190.2 mg, 1.16 mmoles) se calentó a 140°C y se agitó durante 3 horas. Se añadió N-mesilpiperazina (190.2 mg, 1.16 mmoles), la mezcla resultante se agitó más durante 5.5 horas y se dejó reposar para enfriar seguida por la adición de diclorometano-metanol (10:1), y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de

sodio anhidro, la mezcla de reacción se filtró, después el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (120.5 mg, 79%) como un sólido amarillo pálido.

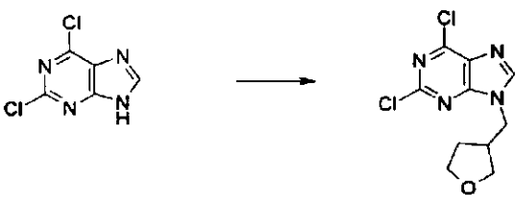
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.51-0.58 (4H, m), 1.24-1.37 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.08 (3H, d, J = 5.04 Hz), 3.37-3.48 (8H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.95 (2H, d, J = 7.34 Hz), 4.19-4.35 (4H, brm), 5.38 (1H, brs), 9.25 (2H, s).

Ejemplo 5

5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



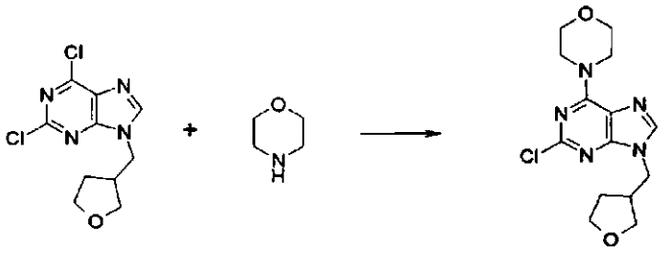
Etapa 1: 2,6-Dicloro-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purina



2,6-Dicloropurina (21 g, 113 mmoles) y

(tetrahidrofuran-3-il)metanol (11.5 g, 113 mmoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (250 ml) seguidos por la adición por goteo de trifenilfosfina (33 g, 125 mmoles) y solución de azodicarboxilato de diisopropilo (24.5 ml, 125 mmoles)-tetrahidrofurano (50 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró bajo presión reducida y luego el residuos se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 a 1:1 a 0:1) para dar el compuesto del título (44 g) como un aceite amarillo pálido.

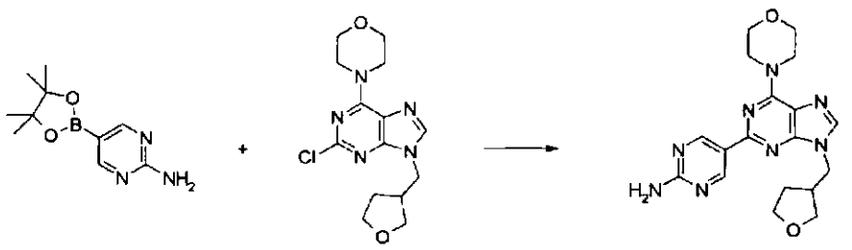
Etapa 2: 2-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purina



2,6-Dicloro-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purina (41 g) se disolvió en etanol (200 ml) seguida por la adición de morfolina (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de

magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:5 a 2:8 a 0:10) para dar el compuesto del título (41 g) como un sólido blanco.

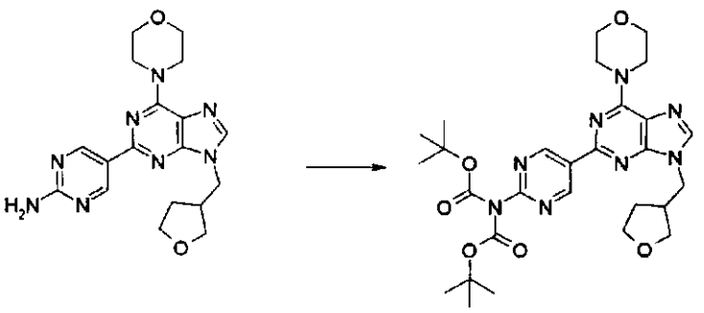
Etapa 3: 5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



1,4-Dioxano (40 ml), agua (20 ml), y carbonato de sodio (3.6 g, 33.9 mmoles) fueron añadidos a 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (2.5 g, 11.3 mmoles) y 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-puridina (3.7 g, 11.3 mmoles) y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno. Se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0.65 g, 0.57 mmoles), luego la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno de nuevo, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió seguida por la adición de acetato de etilo y agua y la materia insoluble se recogió por filtración, luego se lavó con acetato de etilo y agua, y se secó para dar el compuesto del título (2.6 g, 59%) como un sólido anaranjado pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.61-1.69 (1H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J = 8.78, 5.37 Hz), 3.63-3.70 (2H, m), 3.74-3.82 (5H, m), 4.21 (2H, d, J = 7.56 Hz), 4.27 (4H, brs), 7.05 (2H, s), 8.22 (1H, s), 9.10 (2H, s).

Etapa 4: Dicarbonato de {5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo

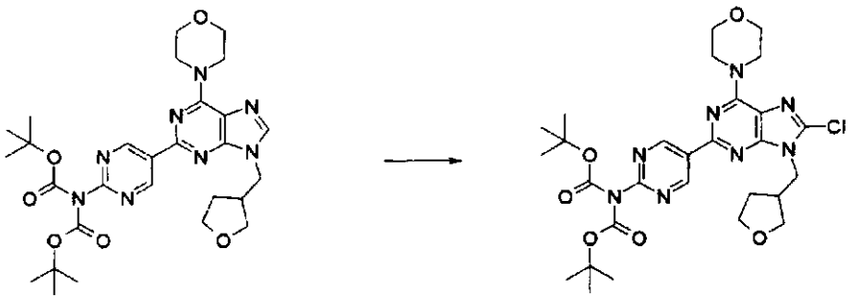


5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (2.6 g, 6.8 mmoles) se suspendió en N,N-dimetilformamida (30 ml) seguida por la adición de dimetilaminopiridina (0.17 g, 20.4 mmoles) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (4.45 g, 20.4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y luego se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:8 a 4:6 a 5:5) para dar el

compuesto del título (3.5 g, 88%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48 (18H, s), 1.71-1.79 (1H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.67 (1H, dd, J = 9.16, 4.58 Hz), 3.77-3.82 (2H, m), 3.87-3.89 (4H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.19-4.29 (2H, m), 4.39 (4H, brs), 7.78 (1H, s), 9.66 (2H, s).

Etapa 5: Dicarbonato de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo



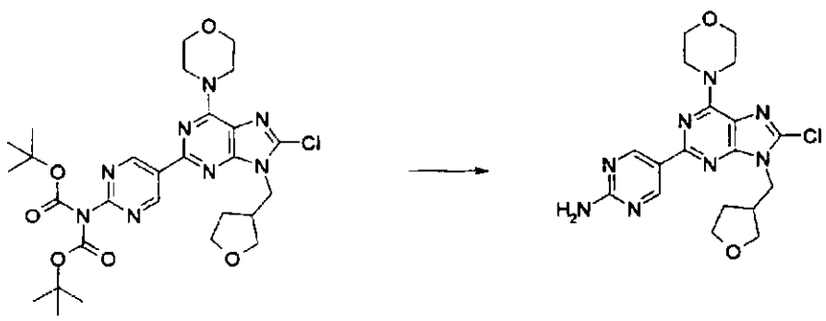
Dicarbonato de {5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo (3.5 g, 6.01 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml) seguido por la adición de N-clorosuccinimida (1.2 g, 9.01 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 8:2 a 4:6) para dar el compuesto del título (3.35 g, 96%) como un

176

sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (18H, s), 1.75-1.83 (1H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J = 9.02, 5.12 Hz), 3.78-3.82 (2H, m), 3.85-3.88 (4H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.22-4.34 (6H, m), 9.63 (2H, s).

Etapa 6: 5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

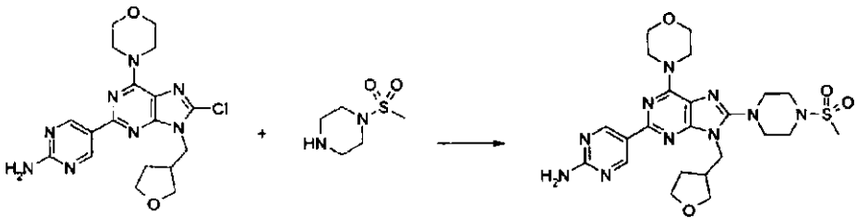


Dicarbonato de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo (2.79 g, 4.52 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (20 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se dividió con cloroformo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.1 g, 93%) como un sólido blanco.

137

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.65-1.72 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.81-2.86 (1H, m), 3.59 (1H, dd, J = 8.59, 5.15 Hz), 3.63-3.68 (2H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 4.17-4.21 (6H, m), 7.12 (2H, s), 9.09 (2H, s).

Etapa 7: 5-{8-[4-(Metilsulfonil)pipierazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



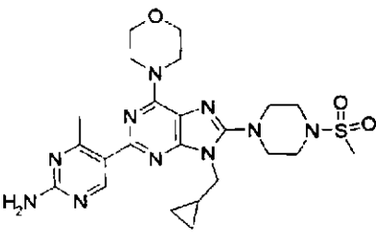
Se añadió sulfóxido de dimetilo (1 ml) a una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0.24 mmoles) y N-mesilpiperazina (118 mg, 0.72 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y luego se dividió con cloroformo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua de nuevo y después se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 a 25:1 a 20:1) para dar el compuesto del título (50 mg, 45%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.65-1.69 (1H, m), 1.94-2.00 (1H,

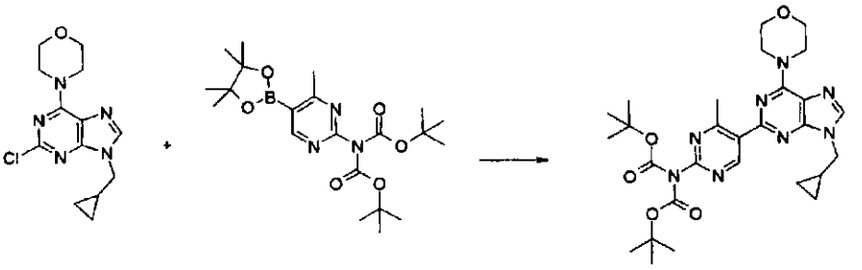
m), 2.87 (3H, s), 3.07-3.12 (1H, m), 3.35-3.36 (4H, m), 3.43-3.45 (4H, m), 3.63 (1H, dd, J = 8.59, 4.58 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 8.88, 6.59 Hz), 3.74-3.78 (1H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J = 13.75, 8.02 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 4.28 (4H, brs), 5.23 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 6

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-amina



Etapa 1: Dicarbonato de {5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il}imida de di-ter-butilo



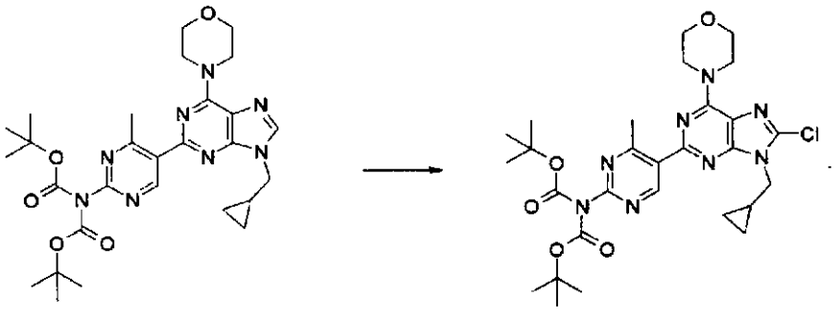
1,4-Dioxano (50 ml) y agua (25 ml) fueron añadidos a 2-cloro-9-ciclopropilmetil-6-morfolin-4-il-9H-purina (2.1 g, 7.15 mmoles), dicarbonato de [4-metil-5-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo (3.11 g, 7.15 mmoles), y carbonato de sodio (2.3 g) y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno bajo agitación. Se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0.4 g, 0.36 mmoles), la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno de nuevo, y después la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) seguido por la adición de 4-dimetilaminopiridina (50 mg) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.0 g, 4.5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:2 a 5:5) para dar el compuesto del título (3.25 g, 80%) como una sustancia amorfa incolora.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.45-0.49 (2H, m), 0.66-0.70 (2H, m), 1.32-1.37 (1H, m), 1.49 (18H, s), 2.91 (3H, s), 3.86-3.88 (4H, m), 4.08 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.36 (4H, brs), 7.90 (1H, s), 9.32 (1H, s).

140

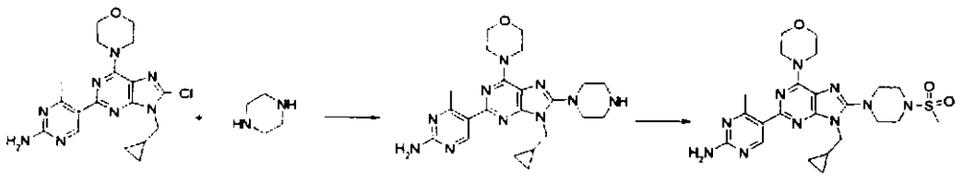
Etapa 2: Dicarbonato de {5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo



Dicarbonato de {5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo (3.2 g, 5.65 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml) seguido por la adición de N-clorosuccinimida (1.6 g) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó dos veces con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 6:4) para dar el compuesto del título (2.73 g, 80%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.51-0.59 (4H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 1.50 (18H, s), 2.89 (3H, s), 3.84-3.86 (4H, m), 4.11 (2H, d, J = 7.32 Hz), 4.28 (4H, brs), 9.30 (1H, s).

Etapa 4: 5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-amina



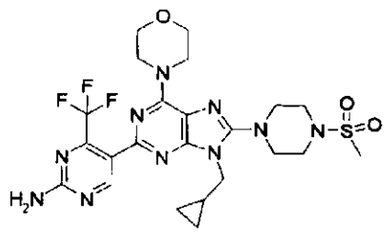
N-Metilpirrolidona (2 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (200 mg, 0.50 mmoles) y piperazina (430 mg, 5.0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) seguido por la adición de trietilamina (140 µl, 1.0 mmoles) y cloruro de mesilo (50 µl, 0.65 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Cmbi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (135 mg, 51%) como un sólido blanco.

143

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.43-0.50 (4H, m), 1.35-1.39 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.73-3.75 (4H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.15 (4H, brs), 6.77 (2H, s), 8.79 (1H, s).

Ejemplo 7

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



Etapa 1: 5-Bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

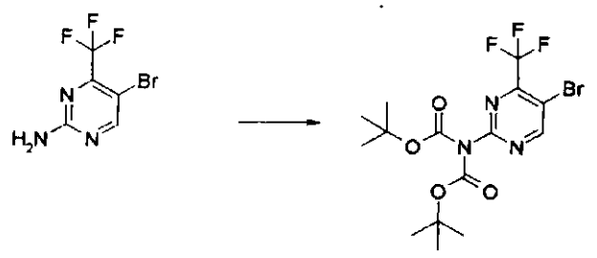


4-(Trifluorometil)pirimidin-2-ilamina (2 g, 12.3 mmoles) se suspendió en cloroformo (70 ml) seguido por la adición de N-bromosuccinimida (3.3 g, 18.4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió una mezcla de cloruro de metileno (50 ml) e hidróxido de sodio 1 M (50 ml), la

mezcla resultante se agitó, y después la capa orgánica se fraccionó y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.2 g, 75%) como un sólido anaranjado pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 5.37 (2H, brs), 8.52 (1H, s).

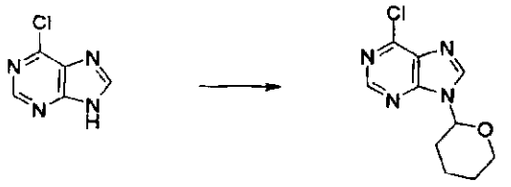
Etapa 2: Dicarbonato de [5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo



5-Bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (2.2 g, 9.1 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) seguido por la adición de dicarbonato de di-*ter*-butilo (9.9 g, 46 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (110 mg, 0.91 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para dar el compuesto del título (5.3 g) como un aceite amarillo pálido.

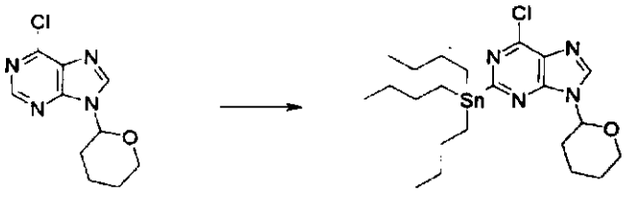
145

Etapa 3: 6-Cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina



Se añadió acetato de etilo (300 ml) a 6-cloropurina (25 g, 162 mmoles) y ácido tosílico monohidratado (460 mg, 2.43 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 60°C. Se añadió dihidropirano (16 ml, 178 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente seguida por la adición de solución acuosa de amoniaco al 28% (15 ml), y la capa orgánica se fraccionó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (35 g, 91%) como un sólido amarillo pálido.

Etapa 4: 6-Cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(tributilestanil)-9H-purina

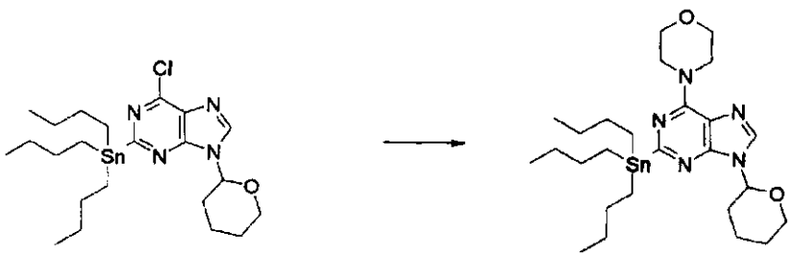


2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (26.5 ml, 157 mmoles)

se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) en una atmósfera de argón y se añadió por goteo a temperatura ambiente n-butil litio (solución en hexano 2.6 M, 54 ml). Luego de que se concluyó la adición por goteo, la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C seguida por la adición por goteo de una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (7.5 g, 31.4 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Se añadió por goteo a esta solución cloruro de tetrabutilestaño (26 ml, 94.3 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, la mezcla resultante se calentó a la temperatura ambiente seguida por la adición de acetato de etilo, y la capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 8:2 a 7:3 a 6:4 a 5:5) para dar el compuesto del título (13.3 g, 80%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90 (9H, t, J = 7.32 Hz), 1.18-1.40 (14H, m), 1.60-1.80 (9H, m), 2.07-2.20 (3H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.17-4.21 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J = 10.12, 2.56 Hz), 8.21 (1H, s).

Etapa 5: 6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(tributilestanil)-9H-purina

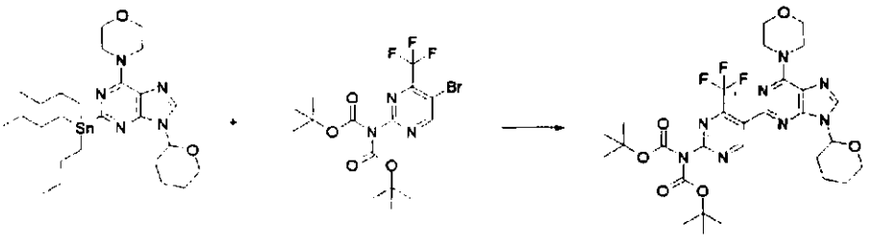


6-Cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(tributilestanil)-9H-purina (3.3 g, 6.25 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (30 ml) seguido por la adición de morfolina (2.2 ml, 25 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 8:2) para dar el compuesto del título (3.3 g, 91%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.87-0.91 (9H, m), 1.04-1.17 (6H, m), 1.32-1.41 (6H, m), 1.58-1.68 (8H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.95-2.12 (3H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.81-3.82 (4H, m), 4.15-4.17 (1H, m), 4.28 (4H, brs), 5.76 (1H, dd, J = 10.31, 2.29 Hz), 7.87 (1H, s).

148

Etapa 6: Dicarbonato de {5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo

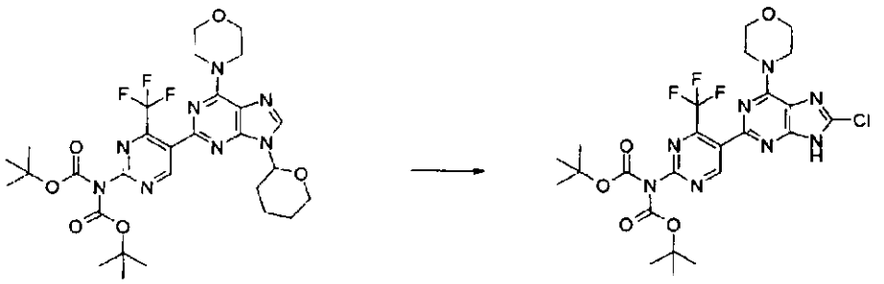


Dicloruro de bistrifenilfosfinopaladio (120 mg, 0.17 mmoles) y di-*ter*-butil-p-cresol (cantidad catalítica) fueron añadidos a una solución en 1,4-dioxano (20 ml) de 6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(tributilestanil)-9H-purina (1.0 g, 1.73 mmoles) y dicarbonato de [5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo (0.76 g, 1.73 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 8:2 a 7:3) para dar el compuesto del título (0.64 g, 57%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.51 (19H, s), 1.63-1.67 (1H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.12-2.16 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.83-3.84 (4H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 4.34

(4H, brs), 5.73 (1H, dd, J = 10.31, 2.29 Hz), 8.02 (1H, s), 9.39 (1H, s).

Etapa 7: Dicarbonato de [5-(8-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo

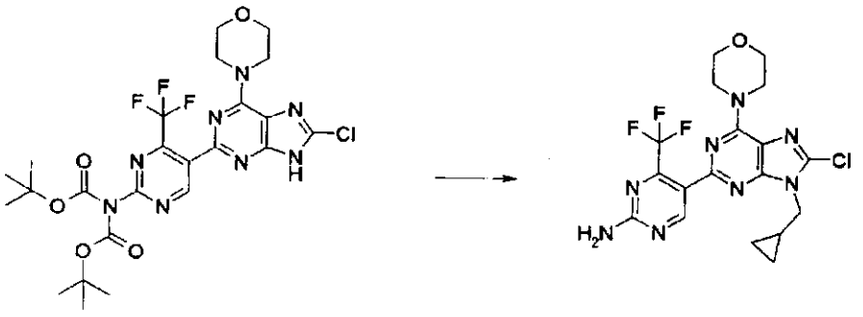


Dicarbonato de {5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo (600 mg, 1.04 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) seguido por la adición de N-clorosuccinimida (208 mg, 1.56 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 6:4) para dar el compuesto del título (136 mg, 22%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.53 (20H, s), 3.80-3.83 (4H, m),

4.27 (4H, s), 9.29 (1H, s).

Etapa 8: 5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

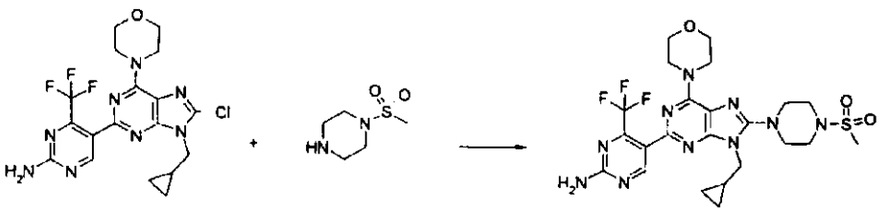


Dicarbonato de [5-(8-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo (136 mg, 0.23 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) seguido por la adición de carbonato de cesio (150 mg, 0.45 mmoles) y bromuro de ciclopropilmetilo (45 µl, 0.45 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadió al residuo ácido trifluoroacético (1 ml), la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió con cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después

el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 10:0 a 20:1) para dar el compuesto del título (75 mg, 73%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.48-0.59 (4H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 3.82-3.84 (4H, m), 4.08 (2H, d, J = 7.32 Hz), 4.26 (4H, brs), 5.40 (2H, brs), 8.93 (1H, s).

Etapa 9: 5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (75 mg, 0.16 mmoles) y N-metansulfonilpiperazina (135 mg, 0.8 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase

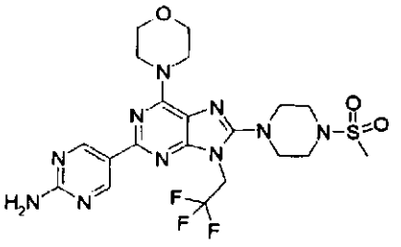
152

móvil: acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (45 mg, 47%) como un sólido blanco.

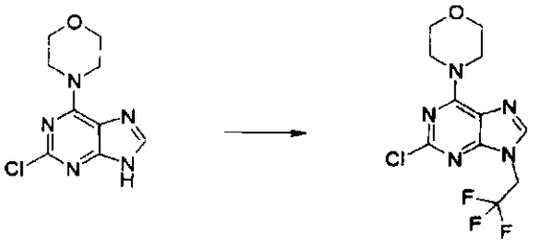
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.40-0.48 (4H, m), 1.35-1.40 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.32-3.34 (16H, m), 3.71-3.73 (4H, m), 3.96 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.15 (4H, brs), 7.49 (2H, brs), 8.84 (1H, s).

Ejemplo 8

5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Etapa 1: 2-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina



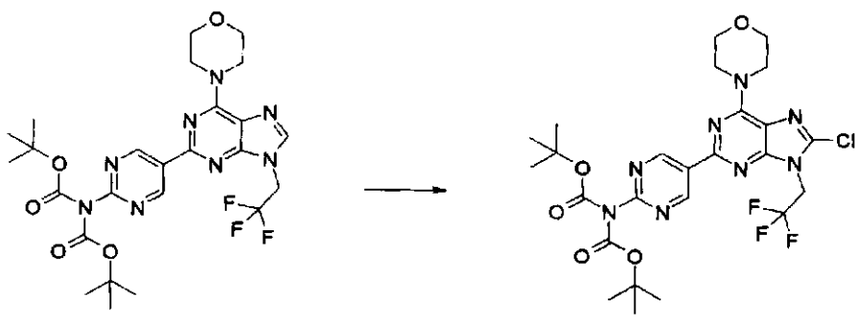
El compuesto del título se sintetizó usando trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo como un agente alquilante de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.80-3.86 (4H, m), 4.62-3.95 (4H,

153

9.65 (2H, s).

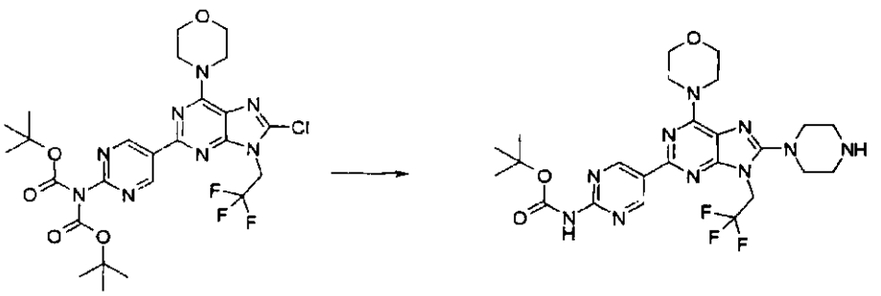
Etapa 4: Dicarbonato de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 5 del ejemplo 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48 (18H, s), 3.84-3.90 (4H, m), 4.20-4.44 (4H, m), 4.86 (2H, q, J = 8.2 Hz), 9.62 (2H, s).

Etapa 5: {5-[6-Morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo

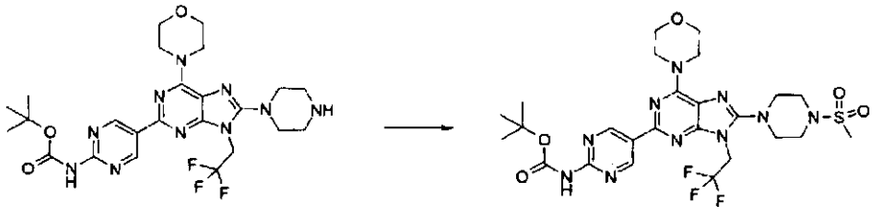


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6.

155

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.57 (9H, s), 2.62 (1H, s), 3.05-3.12 (4H, m), 3.20-3.26 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 4.24-4.35 (4H, m), 4.72 (2H, q, J = 8.2 Hz), 8.55 (1H, brs), 9.50 (2H, s).

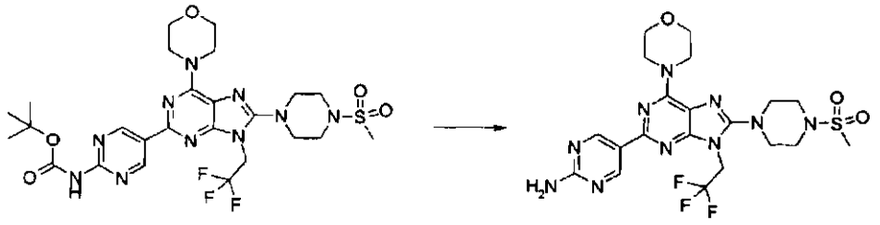
Etapa 6: (5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)carbamato de *ter*-butilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.58 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.30-3.36 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.34 (4H, m), 4.72 (2H, q, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, brs), 9.47 (2H, s).

Etapa 7: 5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

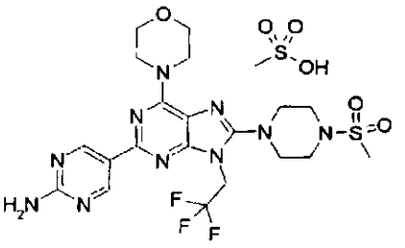


El compuesto del título se sintetizó de la misma

manera que en la etapa 3 del ejemplo 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.87 (3H, s), 3.29-3.35 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.32 (4H, m), 4.71 (2H, q, J = 8.2 Hz), 5.22 (2H, brs), 9.23 (1H, s).

Etapa 8: Metansulfonato de 5-{8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

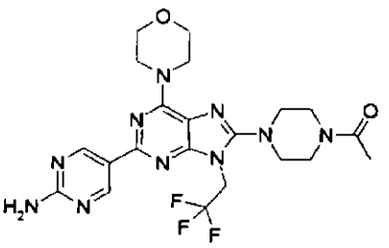


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 8 del ejemplo 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.89 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.30-3.37 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 3.84-3.89 (4H, m), 4.23-4.34 (4H, m), 4.73 (2H, q, J = 8.2 Hz), 8.25 (2H, brs), 9.33 (2H, s).

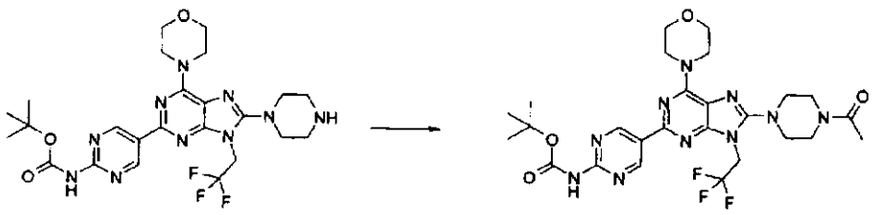
Ejemplo 9

5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



157

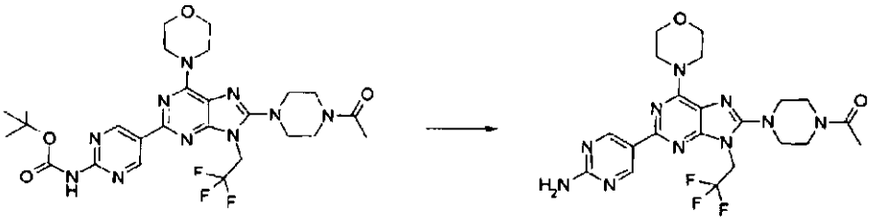
Etapa 1: {5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo



El compuesto del título se sintetizó mediante un método de acetilación conocido usando anhídrido acético y piridina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 2.16 (3H, s), 3.15-3.21 (2H, m), 3.22-3.27 (2H, m), 3.63-3.69 (2H, m), 3.78-3.88 (6H, m), 4.22-4.34 (4H, m), 4.73 (2H, q, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, s), 9.48 (2H, s).

Etapa 2: 5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Se removió un grupo *ter*-butoxicarbonilo de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6 para dar el compuesto del título.

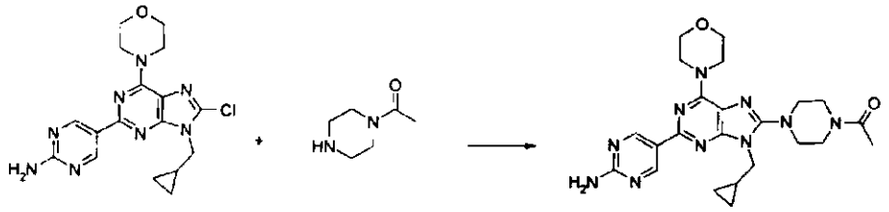
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.16 (3H, s), 3.14-3.20 (2H, m), 3.21-3.26 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 3.78-3.88 (6H, m),

158

4.21-4.33 (4H, m), 4.73 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.25 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 10

5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



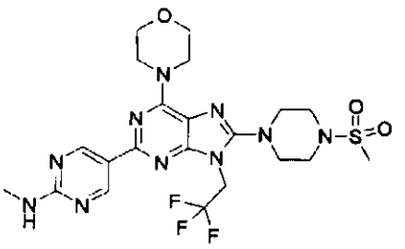
N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0.26 mmoles) y N-acetilpiperazina (166 mg, 1.3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil: acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (105 mg, 85%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.48-0.50 (4H, m), 1.32-1.38 (1H, m), 2.05 (3H, s), 3.15-3.17 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.60-3.64 (4H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.18 (4H, s), 7.00 (2H, s), 9.07 (2H, s).

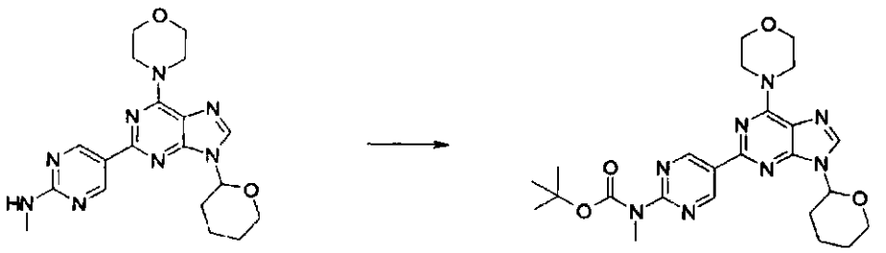
159

Ejemplo 11

N-Metil-5-{8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



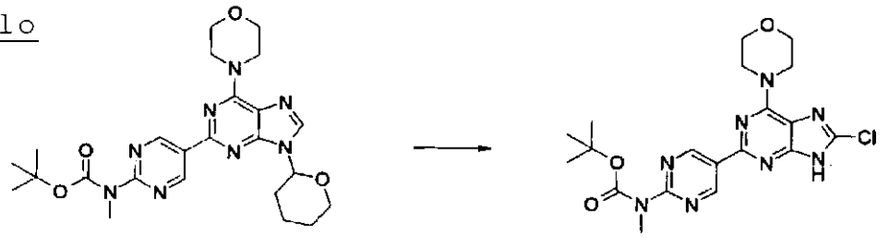
Etapa 1: {5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilmetilo



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.87 (3H, m), 1.57 (9H, s), 2.03-2.15 (3H, m), 3.51 (3H, s), 3.74-3.88 (5H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 4.28-4.44 (4H, m), 5.73-5.81 (1H, m), 7.98 (1H, s), 9.56 (2H, s).

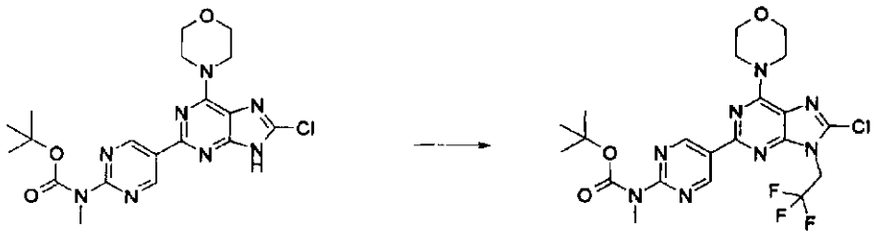
Etapa 2: [5-(8-Cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-il]metilcarbamato de *ter*-butilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 7 del ejemplo 7.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.55 (9H, s), 2.74 (3H, s), 3.48-3.53 (4H, m), 3.83-3.90 (4H, m), 4.30 (1H, br s), 9.57 (2H, br s).

Etapa 3: {5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo

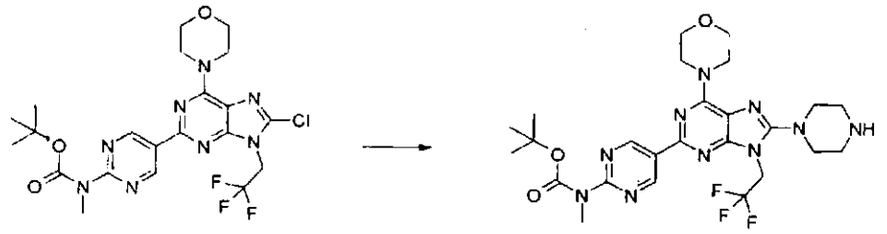


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que la alquilación descrita en la etapa 8 del ejemplo 7.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 3.48 (3H, s), 3.82-3.88 (4H, m), 4.20-4.38 (4H, m), 4.84 (2H, q, J = 8.1 Hz), 9.52 (2H, s).

161

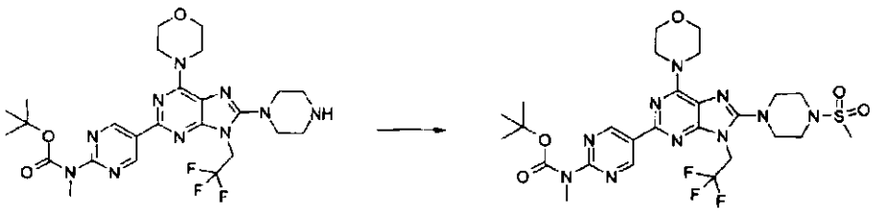
Etapa 4: {5-[6-Morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilmetilo



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 2.83 (1H, s), 3.03-3.09 (4H, m), 3.16-3.23 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.37 (4H, m), 4.71 (2H, q, J = 8.5 Hz), 9.53 (2H, s).

Etapa 5: (5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)carbamato de *ter*-butilmetilo

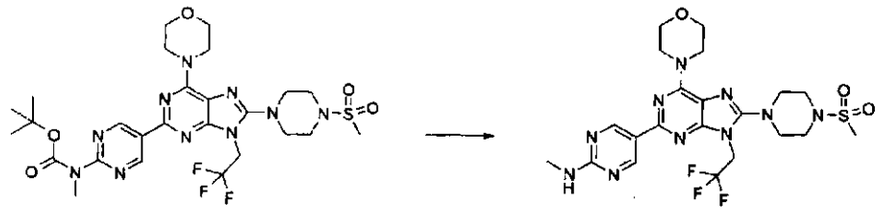


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.31-3.36 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.82-3.88 (4H, m), 4.21-4.38 (4H, m), 4.72 (2H, q, J = 8.3 Hz), 9.5 (2H, s).

162

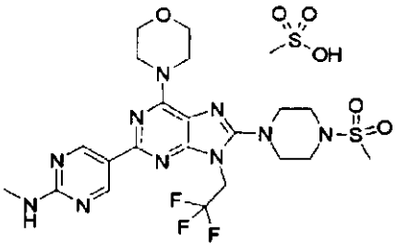
Etapa 6: N-metil-5-{8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.87 (3H, s), 3.08 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.28-3.34 (4H, m), 3.41-3.48 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.32-4.21 (4H, m), 4.70 (2H, q, J =8.3 Hz), 5.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.25 (1H, s).

Etapa 7: Metansulfonato de N-metil-5-{8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 8 del ejemplo 3.

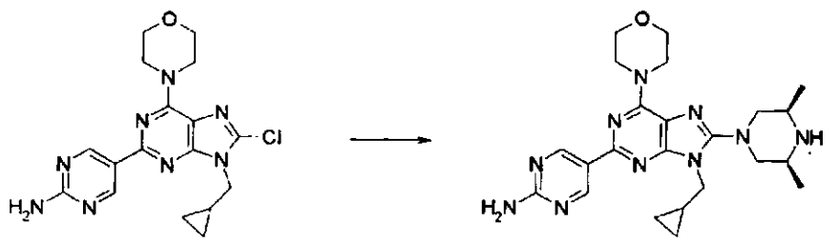
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.88 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.16-3.19 (3H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 3.82-3.88

163

(4H, m), 4.14-4.38 (4H, m), 4.69 (2H, q, J = 8.3 Hz), 8.93 (1H, br s), 9.46 (1H, br s), 9.67 (1H, s).

Ejemplo 12

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



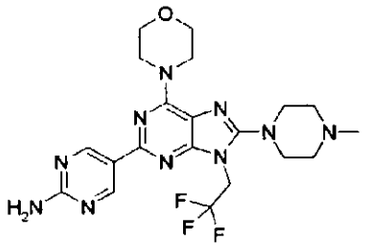
Una solución en sulfóxido de dimetilo (0.8 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (76.5 mg, 0.19 mmoles) y *cis*-2,6-dimetilpiperazina (87.5 mg, 0.77 mmoles) se calentó a 140°C y se agitó durante 2.5 horas. La mezcla resultante se dejó reposar para enfriar seguida por la adición de diclorometano-metanol (10:1) y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla resultante se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (91.1 mg, 100%) como un sólido café claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.48-0.58 (4H, m), 1.15 (6H, d, J

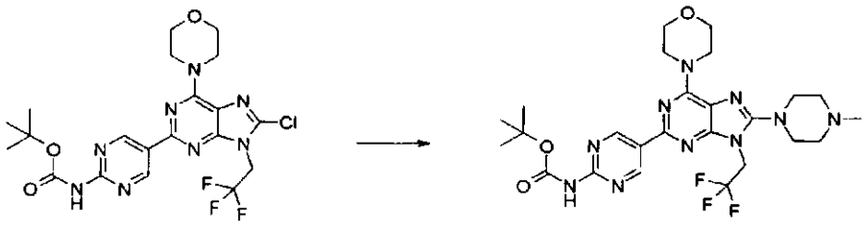
= 6.42 Hz), 1.29-1.41 (1H, m), 2.63 (2H, t, J = 11.46 Hz), 3.07-3.19 (2H, m), 3.35-3.43 (2H, m), 3.83-3.90 (4H, m), 3.95 (2H, d, J = 6.88 Hz), 4.21-4.36 (4H, brm), 5.55 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 13

5-[8-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Etapa 1: {5-[8-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo



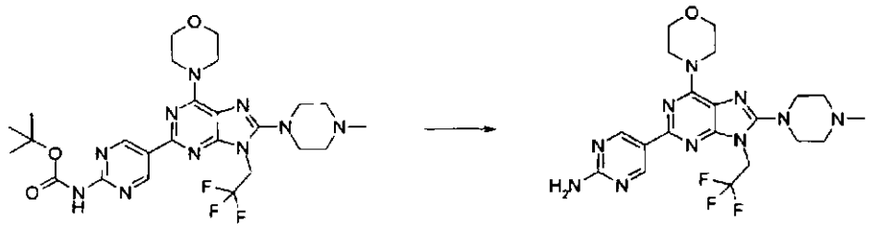
De la misma manera que en la etapa 5 del ejemplo 1, se usó N-metilpiperazina en exceso y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas para sintetizar el compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.59-2.66 (4H, m), 3.25-3.32 (4H, m), 3.81-3.88 (4H, m), 4.22-4.33

165

(4H, m), 4.69 (2H, q, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, s), 9.48 (2H, s).

Etapa 2: 5-[8-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

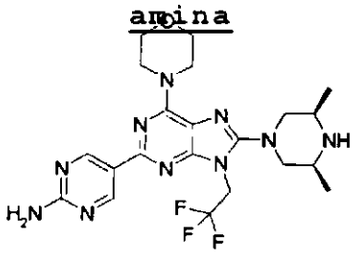


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.38 (3H, s), 2.57-2.64 (4H, m), 3.23-3.29 (4H, m), 3.83-3.88 (4H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 4.69 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.24 (2H, s), 9.22 (2H, s).

Ejemplo 14

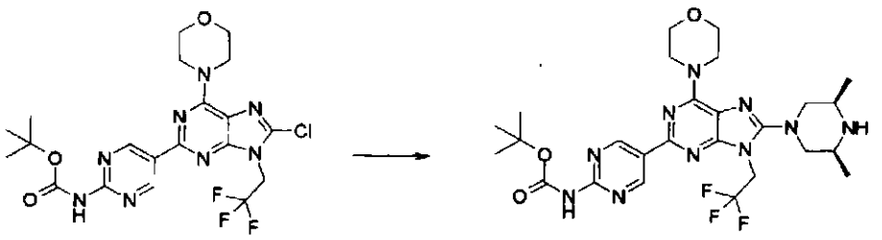
5-[8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Etapa 1: {5-[8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-

166

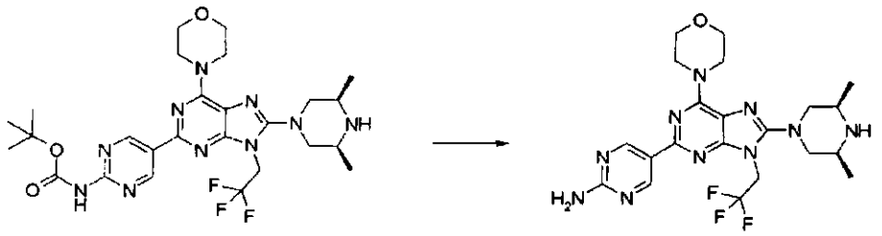
il]pirimidin-2-il)}carbamato de *ter*-butilo



De la misma manera que en la etapa 5 del ejemplo 1, se usó *cis*-2,6-dimetilpiperazina en exceso y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas para sintetizar el compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.56 (9H, s), 2.64-2.74 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.32 (4H, m), 4.69 (2H, q, J = 8.2 Hz), 7.95 (1H, s), 9.48 (2H, s).

Etapa 2: {5-[8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



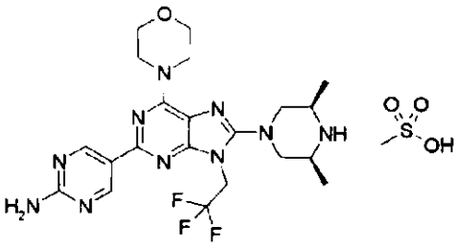
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.13 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.59-2.68 (2H, m), 3.06-3.17 (2H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 3.83-3.89

167

(4H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 4.69 (2H, q, J = 8.4 Hz), 5.24 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Etapa 3: Metansulfonato de {5-[8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

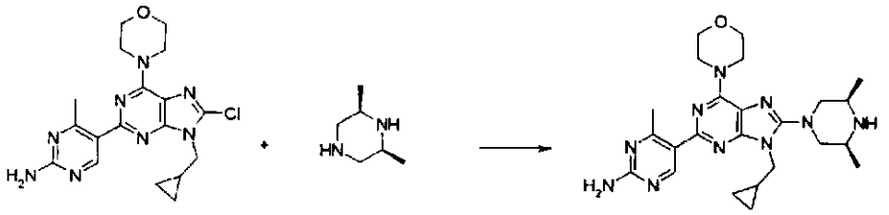


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en la etapa 8 del ejemplo 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1.45 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.83 (3H, s), 3.14-3.23 (2H, m), 3.35-3.43 (3H, m), 3.56-3.67 (2H, m), 3.85-3.90 (4H, m), 4.22-4.32 (4H, m), 4.74 (2H, q, J = 8.2 Hz), 9.20 (1H, s).

Ejemplo 15

5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina



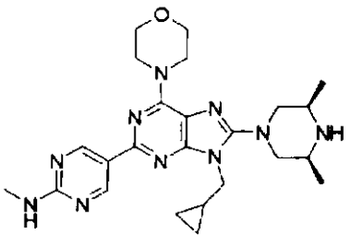
cis-2,6-Dimetilpiperazina (114 mg, 1.0 mmoles) y N-metilpirrolidona (1 ml) fueron añadidos a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-

metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (90 mg, 75%) como un sólido café claro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.40-0.43 (2H, m), 0.45-0.49 (2H, m), 1.09 (6H, d, J = 6.30 Hz), 1.31-1.37 (1H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.08-3.12 (2H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.96 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.15 (4H, s), 6.77 (2H, s), 8.22 (1H, s), 8.78 (1H, s).

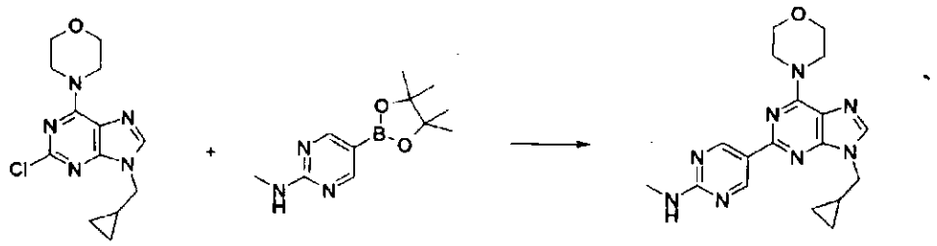
Ejemplo 16

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N-metilpirimidin-2-amina



Etapa 1: 5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-

9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina

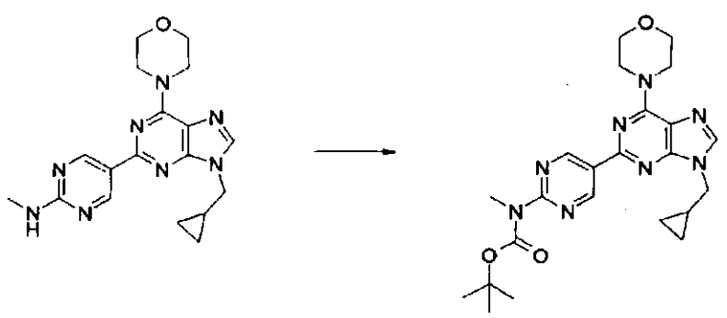


Carbonato de sodio (2.40 g, 22.7 mmoles) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0.44 g, 0.38 mmoles) se añadieron a una solución en mezcla de 1,4-dioxano (44.0 ml)-agua (22.0 ml) de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purina (2.22 g, 7.56 mmoles) y éster pinacólico de ácido 2-metilaminopirimidin-5-borónico (2.31 g, 9.82 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3.5 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y luego se vertió en agua y se añadió acetato de etilo para separar las capas. El sólido precipitado en la capa acuosa fue recogido por filtración, lavado con agua, y después secado a 50°C bajo presión reducida. Mientras tanto, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, después el filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con diclorometano y se recogió por filtración. Estos sólidos se combinaron para dar el compuesto del título (1.68g, 61%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.47-0.52 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 3.09 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.84-3.88

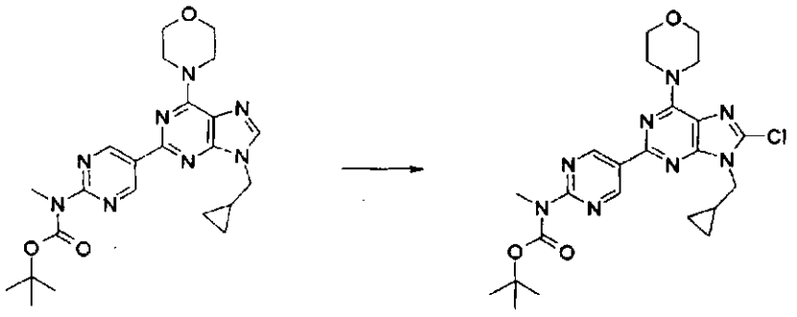
(4H, m), 4.06 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.27-4.45 (4H, brm), 5.24-5.34 (1H, m), 7.82 (1H, s), 9.29 (2H, s).

Etapa 2: {5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo



Dicarbonato de di-*ter*-butilo (2.01 g, 9.19 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.11 g, 0.92 mmoles) se añadieron a una suspensión en dimetilformamida (50 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (1.68 g, 4.59 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3.5 horas y después la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como una sustancia amorfa blanca amarillo pálida. Esta sustancia se usó en la siguiente etapa (etapa 3) sin ser purificada.

Etapa 3: {5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo

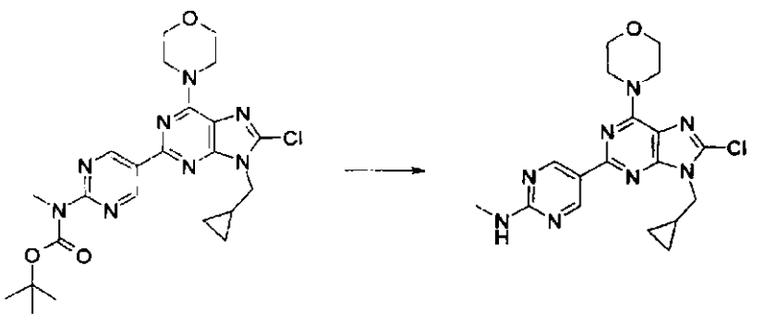


N-Clorosuccinimida (0.92 g, 6.89 mmoles) se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (60 ml) de {5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo (2.14 g, 4.59 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4.5 horas seguida por la adición de N-clorosuccinimida (0.12 g, 0.92 mmoles) y la mezcla resultante se agitó más durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 17:3 a 3:1) para dar el compuesto del título (1.29 g, 56%, dos etapas combinadas) como una sustancia amorfa incolora.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.52-0.61 (4H, m), 1.30-1.41 (1H,

m), 1.56-1.59 (9H, m), 3.49-3.52 (3H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.11 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.20-4.40 (4H, brm), 9.53 (2H, s).

Etapa 4: 5-[8-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



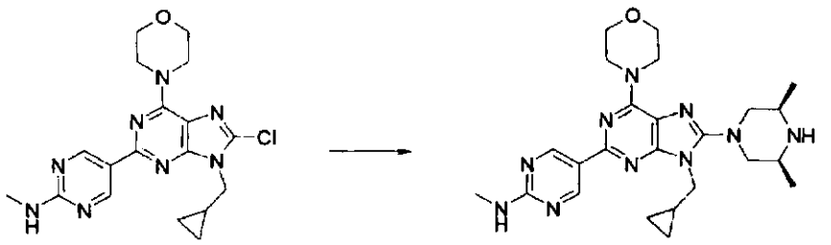
Ácido trifluoroacético (13 ml) se añadió a una solución en diclorometano (26 ml) de {5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo (1.29 g, 2.57 mmoles) mientras se enfriaba con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, después se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con un solvente mixto de cloroformo-acetato de etilo (5:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y, después de que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y se evaporó hasta la sequedad para dar el compuesto del título (1.25 g, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.51-0.60 (4H, m), 1.29-1.39 (1H,

173

m), 3.09 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.82-3.88 (4H, m), 4.08 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.15-4.42 (4H, brm), 5.47-5.68 (1H, m), 9.25 (2H, brs).

Etapa 5: 5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N-metilpirimidin-2-amina

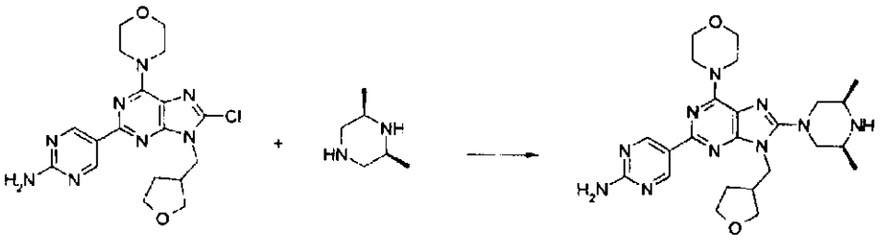


Una solución en sulfóxido de dimetilo (1.0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (112.3 mg, 0.23 mmoles) y *cis*-2,6-dimetilpiperazina (105.7 mg, 0.93 mmoles) se calentó a 140°C, se agitó durante 5 horas, y se dejó reposar para enfriar seguida por la adición de diclorometano-metanol (10:1) y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (98.2 mg, 89%) como un sólido café claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.50-0.54 (4H, m), 1.14 (6H, d, J = 6.30 Hz), 1.29-1.38 (1H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 3.08 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.09-3.17 (2H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.94 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.20-4.35 (4H, brm), 5.27-5.34 (1H, m), 9.25 (2H, s).

Ejemplo 17

5-[8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



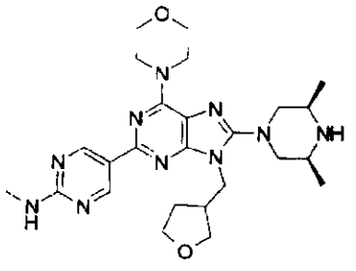
Una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0.24 mmoles), *cis*-2,6-dimetilpiperazina (82 mg, 0.72 mmoles), y sulfoxido de dimetilo (800 µl) se agitó a 150°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para dar el compuesto del título (64 mg, 57%) como un sólido café claro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.01 (6H, d, J = 6.30 Hz), 1.26-1.28 (1H, m), 1.52-1.58 (1H, m), 1.81-1.86 (1H, m), 2.38-2.44

(2H, m), 2.90-2.95 (3H, m), 3.29 (1H, brs), 3.52 (1H, dd, J = 8.59, 5.15 Hz), 3.59-3.65 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.77-3.81 (1H, m), 4.09 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.18 (4H, brs), 9.06 (2H, s).

Ejemplo 18

5-[8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



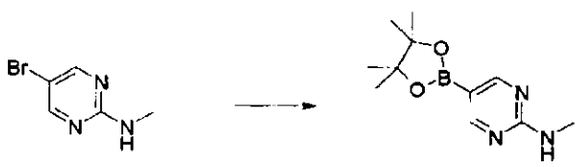
Etapa 1: 5-Bromo-N-metilpirimidin-2-amina



Una solución acuosa al 40% de metilamina (35 ml) y metanol (20 ml) fueron añadidos a 5-bromo-2-cloropirimidina (3 g, 15.5 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se enfrió, después el solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se dividió con cloruro de metileno e hidróxido de sodio 1 M, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3.0 g, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.98 (3H, d, J = 5.12 Hz), 5.16 (1H, brs), 8.29 (2H, s).

Etapa 2: N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina

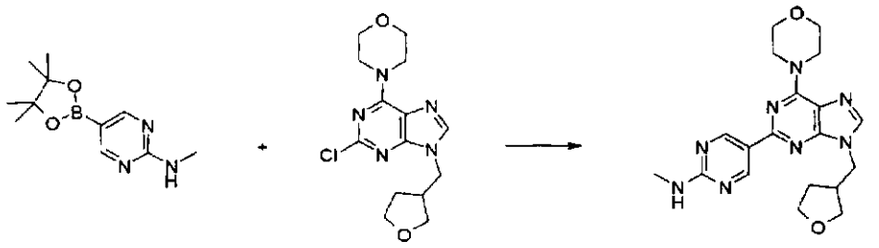


N,N-Dimetilformamida (20 ml) se añadió a 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina (3.0 g, 16.0 mmoles), bispinacolatodiboro (4.86 g, 19.2 mmoles), y acetato de potasio (4.7 g, 47.9 mmoles), y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno. Se añadió un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (650 mg, 0.80 mmoles), la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno de nuevo, y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y salmuera saturada, y se filtró a través de celite y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:2 a 6:4) para dar el compuesto del título (3.8 g, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.32 (12H, s), 3.03 (3H, d, J =

5.12 Hz), 5.66 (1H, brs), 8.58 (2H, brs).

Etapa 3: N-Metil-5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

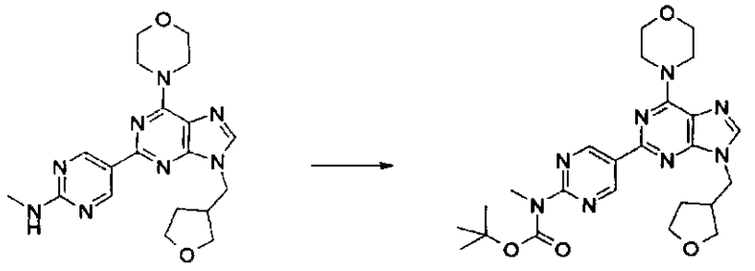


1,4-Dioxano (40 ml), agua (20 ml) y carbonato de sodio (2 g, 19 mmoles) se añadieron a N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1.45 g, 6.18 mmoles) y 2-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purina (2.0 g, 6.18 mmoles) y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno. Se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0.36 g, 0.31 mmoles), después la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno de nuevo, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadió cloruro de metileno-éter al residuo y la materia insoluble se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (1.0 g, 41%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.71-1.78 (1H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.95-2.99 (1H, m), 3.09 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.66 (1H,

dd, J = 8.88, 4.87 Hz), 3.76-3.81 (2H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J = 13.75, 8.02 Hz), 4.23 (1H, dd, J = 14.03, 7.73 Hz), 4.35 (4H, s), 5.29-5.32 (1H, m), 7.70 (1H, s), 9.28 (2H, s).

Etapa 4: {5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilmetilo

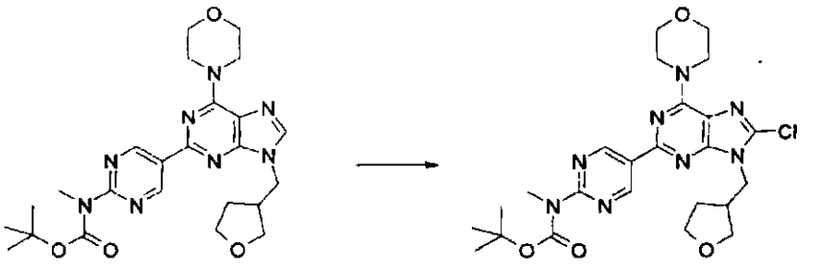


N-Metil-5-[6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (0.96 g, 2.96 mmoles) se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 ml) seguida por la adición de 4-dimetilaminopiridina (70 mg, 0.59 mmoles) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.29 g, 5.93 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se dividió con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.25 g, 85%) como un sólido blanco.

179

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.57 (9H, s), 1.69-1.78 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.64-3.67 (1H, m), 3.77-3.81 (2H, m), 3.86-3.88 (4H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J = 14.03, 7.73 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 4.37 (4H, brs), 7.75 (1H, s), 9.56 (2H, s).

Etapa 5: {5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo

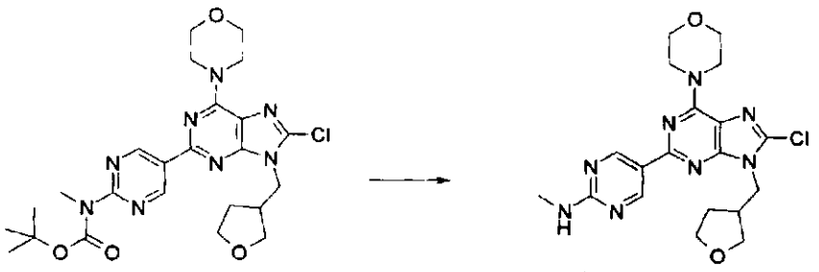


{5-[6-Morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilmetilo (1.25 g, 2.52 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml) seguido por la adición de N-clorosuccinimida (440 mg, 3.27 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:5 a 0:10) para dar el compuesto del título (1.35 g, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.57 (9H, s), 1.75-1.82 (1H, m),

1.97-2.03 (1H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.71 (1H, dd, J = 8.88, 4.87 Hz), 3.78-3.82 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 4.20-4.32 (6H, m), 9.53 (2H, s).

Etapa 6: 5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahdirofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina

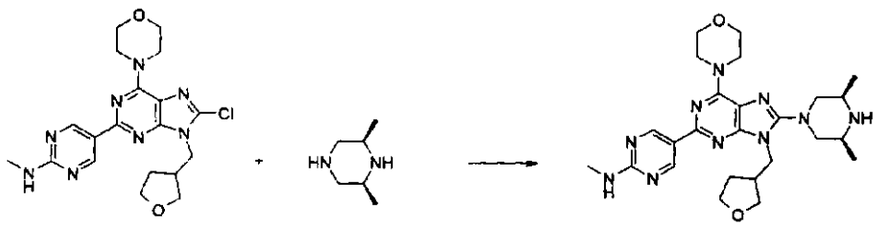


{5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo (1.30 g, 2.45 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se dividió con cloroformo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.1 g, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.75-1.82 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.09 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.71 (1H,

dd, J = 8.88, 4.87 Hz), 3.78-3.81 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J = 14.32, 7.45 Hz), 4.25-4.29 (5H, m), 5.33 (1H, s), 9.25 (2H, s).

Etapa 7: 5-[8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



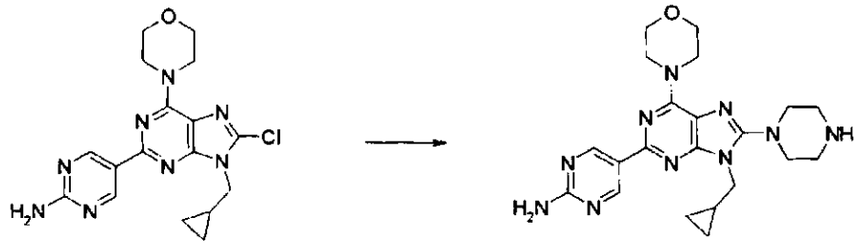
Una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.23 mmoles), *cis*-2,6-dimetilpiperazina (80 mg, 0.70 mmoles), y sulfóxido de dimetilo (1 ml) se agitó a 150°C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (64 mg, 54%) como un sólido café claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.33 (6H, d, J = 5.73 Hz), 1.62-1.68 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 3.02-3.09 (6H, m), 3.37-3.41 (4H, m), 3.60 (1H, dd, J = 9.16, 4.58 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 8.59, 6.30 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 15.18, 8.31 Hz), 3.85-3.87 (4H, m), 3.94 (1H, dd, J = 14.03, 8.31 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 13.75, 8.02 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 4.27 (4H, brs), 5.77-5.80 (1H, m), 8.42 (1H, s), 9.24 (2H, s).

182

Ejemplo 19

5-[9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



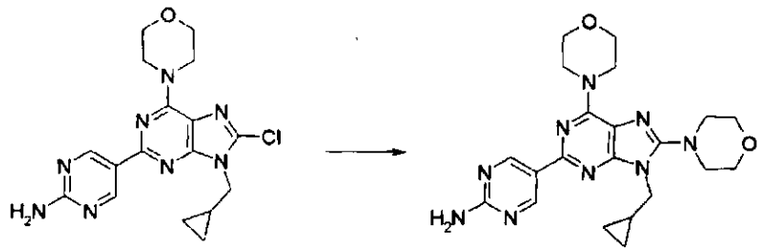
Una solución en sulfóxido de dimetilo (0.8 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (78.3 mg, 0.20 mmoles) y piperazina (67.6 mg, 0.78 mmoles) se calentó a 140°C y se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se dejó reposar para enfriar seguida por la adición de diclorometano-metanol (10:1) y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 5:1) para dar el compuesto del título (76.5 mg, 89%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.49-0.56 (4H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 3.02-3.10 (4H, m), 3.21-3.28 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 3.96 (2H, d, J = 6.88 Hz), 4.21-4.37 (4H, brm), 5.28 (2H, s), 9.24 (2H, s).

183

Ejemplo 20

5-[9-(Ciclopropilmetil)-6,8-dimorfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



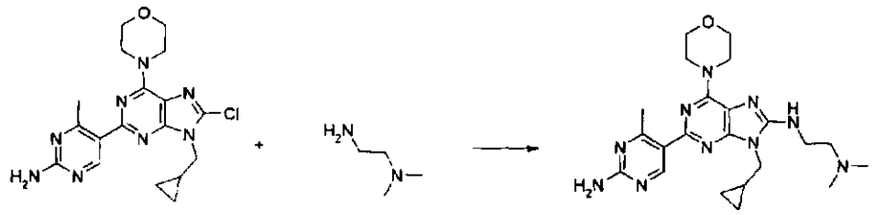
Una solución en sulfóxido de dimetilo (1.0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (75.3 mg, 0.19 mmoles) y morfolina (65.8 µl, 0.75 mmoles) se calentó a 140°C y se agitó durante 4 horas. Se añadió morfolina (32.9 µl, 0.38 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó más a 140°C durante 2 horas. La mezcla resultante se dejó reposar para enfriar seguida por la adición de diclorometano-metanol (10:1) y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 15:1) para dar el compuesto del título (85.9 mg, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.51-0.58 (4H, m), 1.28-1.40 (1H,

m), 3.25-3.33 (4H, m), 3.83-3.91 (8H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.88 Hz), 4.20-4.38 (4H, m), 5.35 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 21

N'-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-N,N-dimetiletan-1,2-diamina



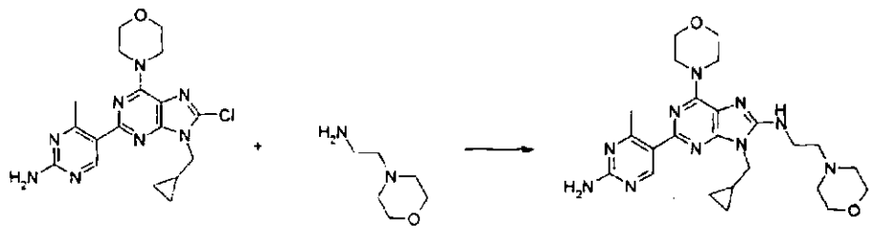
N,N-Dimetiletilendiamina (110 mg, 1.3 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (700 µl) se añadieron a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.26 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se concentró y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna, NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (64 mg, 52%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.42-0.45 (4H, m), 1.22-1.27 (1H, m), 2.25 (6H, s), 2.55 (2H, t, J = 6.59 Hz), 2.62 (3H, s), 3.46 (2H, q, J = 6.30 Hz), 3.70-3.72 (4H, m), 3.89 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.08-4.10 (4H, m), 6.69 (2H, s), 6.78 (1H, t, J = 5.44 Hz), 8.17 (2H, s), 8.75 (1H, s).

185

Ejemplo 22

2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-9H-purin-8-amina



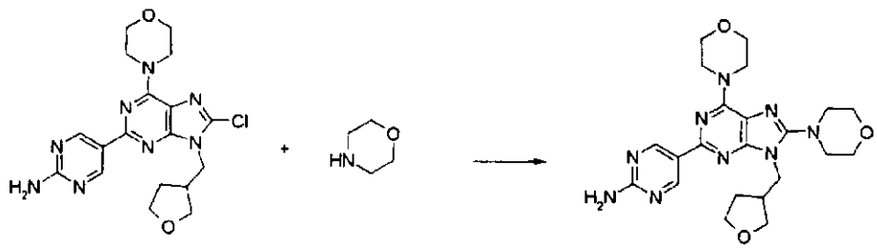
2-Morfolin-4-il-etilamina (162 mg, 1.25 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (700 µl) se añadieron a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se concentró, y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna, NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (101 mg, 75%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.41-0.47 (4H, m), 1.23-1.28 (1H, m), 2.44 (4H, brs), 2.55 (2H, t, J = 6.59 Hz), 2.62 (3H, s), 3.47 (2H, q, J = 6.30 Hz), 3.56 (4H, t, J = 4.58 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.58 Hz), 3.89 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.09 (4H, t, J = 4.30 Hz), 6.69 (2H, s), 6.74 (1H, t, J = 5.73 Hz), 8.14 (2H, s), 8.75 (1H, s).

186

Ejemplo 23

5-[6,8-Dimorfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



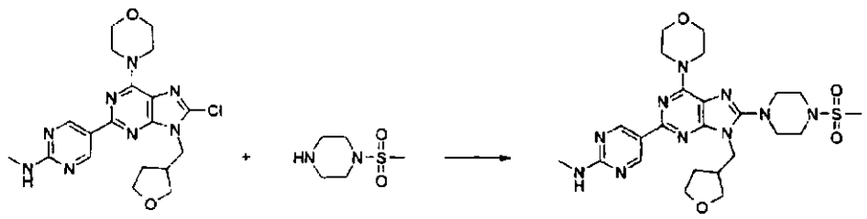
Sulfóxido de dimetilo (1 ml) se añadió a una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0.24 mmoles) y morfolina (63 µl, 0.72 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se dividió con cloroformo y agua, y la capa orgánica se lavó de nuevo con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 a 25:1 a 20:1) para dar el compuesto del título (75 mg, 67%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.64-1.70 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.23-3.25 (4H, m), 3.64 (1H, dd, J = 8.88, 4.87 Hz), 3.71-3.80 (2H, m), 3.86-3.88 (8H, m), 3.93-3.98 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 4.29 (4H, brs), 5.18 (2H, brs), 9.23 (2H, s).

187

Ejemplo 25

N-Metil-5-{8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

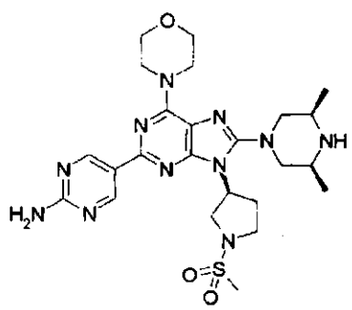


Una mezcla de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.23 mmoles), N-metansulfonilpiperazina (114 mg, 0.70 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (1 ml) se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (32 mg, 25%) como un sólido café claro.

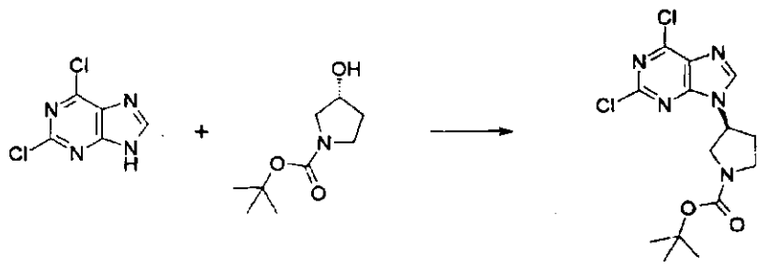
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.65-1.69 (1H, m), 1.95-1.98 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.08-3.11 (4H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 3.43-3.44 (4H, m), 3.62 (1H, dd, J = 8.88, 4.87 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 9.16, 6.30 Hz), 3.73-3.78 (1H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.03 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 4.27 (4H, brs), 5.29-5.31 (1H, m), 9.25 (2H, s).

Ejemplo 26

5-{8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



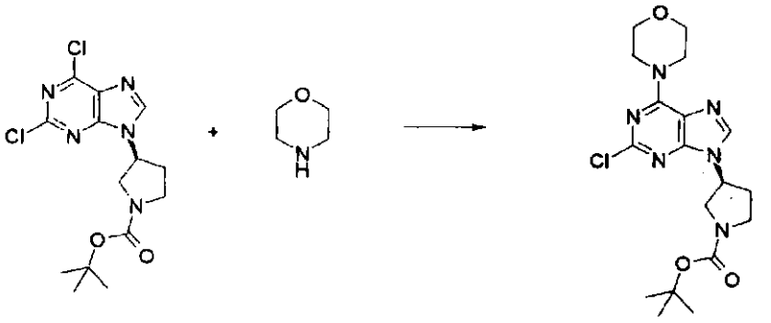
Etapa 1: (3S)-3-(2,6-Dicloro-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo



Se añadió tetrahidrofurano (200 ml) a 2,6-dicloropurina (6 g, 31.8 mmoles), (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (5.94 g, 31.8 mmoles) y trifenilfosfina (9.2 g, 34.9 mmoles), y la mezcla resultante se hizo uniforme. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (6.9 ml, 35 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de

reacción se enfrió, después el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3 a 6:4 a 5:5 a 4:6) para dar el compuesto del título (10.5 g, 92%) como un sólido blanco.

Etapa 2: (3S)-3-(2-Cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

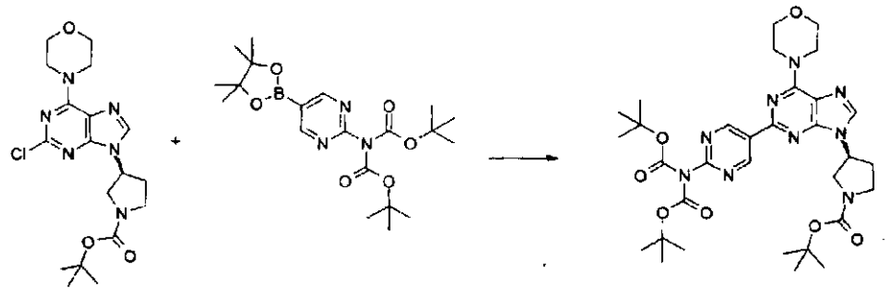


Se añadieron morfolina (0.8 ml) y etanol (10 ml) a (3S)-3-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.55 g, 4.3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.76 g, 100%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 2.26-2.31 (1H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.52-3.64 (3H, m), 3.82-3.83 (4H, m), 3.89

(1H, dd, J = 12.03, 6.30 Hz), 4.28 (4H, brs), 5.19 (1H, s), 7.69 (1H, s).

Etapa 3: (3S)-3-(2-{2-[bis(*ter*-Butoxicarbonil)amino]pirimidin-5-il}-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

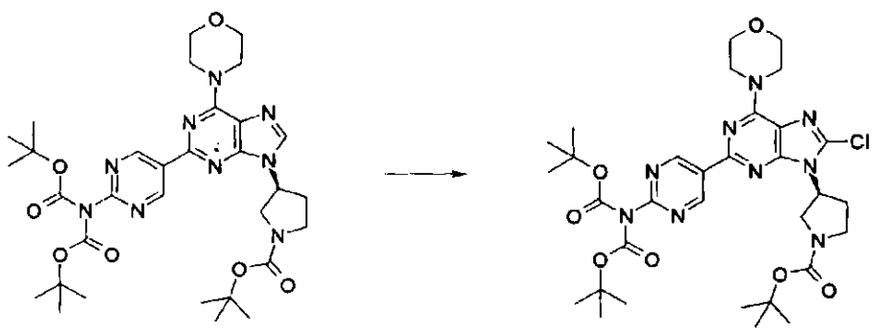


1,4-Dioxano (15 ml) y agua (8 ml) se añadieron a (3S)-3-(2-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (806 mg, 1.97 mmoles), dicarbonato de [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo (947 mg, 2.25 mmoles), y carbonato de sodio (630 mg, 6 mmoles) y la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno bajo agitación. Se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (114 mg, 0.10 mmoles), la atmósfera en el recipiente de reacción se sustituyó con nitrógeno de nuevo, y luego la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) seguido por la adición de

4-dimetilaminopiridina (24 mg) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (495 mg, 2.27 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:6 a 2:8) para dar el compuesto del título (1.28 g, 97%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46-1.49 (29H, m), 2.44-2.54 (2H, m), 3.61-3.77 (3H, m), 3.85-3.90 (5H, m), 3.96-3.98 (1H, brm), 4.39 (4H, brs), 5.27 (1H, brs), 7.78 (1H, s), 9.66 (2H, s).

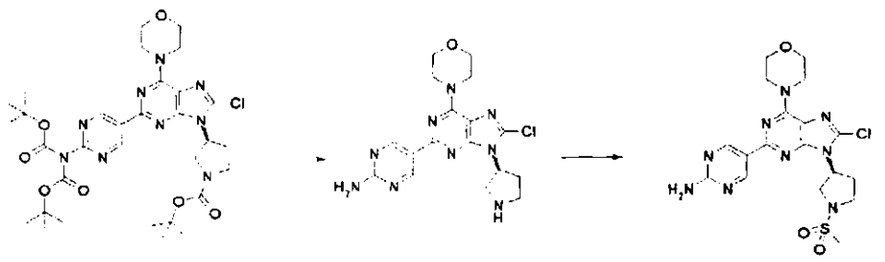
Etapa 4: (3S)-3-(2-{2-[bis(*ter*-Butoxicarbonil)amino]pirimidin-5-il}-8-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carbamato de *ter*-butilo



(3S)-3-(2-{2-[bis(*ter*-Butoxicarbonil)amino]pirimidin-5-il}-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.28 g, 1.92 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml) seguido por la adición de N-clorosuccinimida (0.38 g, 2.88

mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó dos veces con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.32 g, 98%).

Etapa 5: 5-{8-Cloro-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

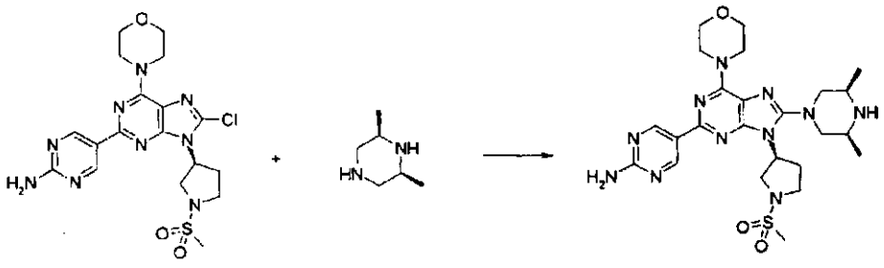


(3S)-3-(2-{2-[bis(*ter*-Butoxicarbonil)amino-]pirimidin-5-il}-8-cloro-6-morfolin-4-il-9H-purin-9-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (1.32 g, 1.88 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 horas. El solvente se removió azeotrópicamente con tolueno y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno seguido por la adición de trietilamina (1 ml) y cloruro de metansulfonilo (170 µl, 2.26 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, y el sólido que no se disolvió en ninguna capa se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y agua, y se secó. Este sólido se suspendió en cloruro de metileno, y luego la materia insoluble se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0.38 g, 42%) como un sólido gris pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 2.80-2.84 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.47-3.52 (1H, m), 3.75-3.77 (5H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 3.94 (1H, dd, J = 10.31, 7.45 Hz), 4.24 (4H, brs), 5.35-5.41 (1H, m), 9.52 (2H, s).

Etapa 6: 5-{8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



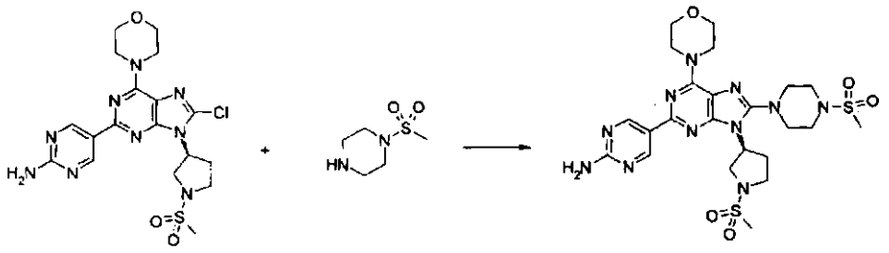
Se añadió sulfóxido de dimetilo (1 ml) a 5-{8-cloro-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (100 mg, 0.21 mmoles) y *cis*-2,6-dimetilpiperazina (119 mg, 1.04 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla de

reacción se dividió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para dar el compuesto del título (95 mg, 82%) como un sólido café claro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.95-0.97 (1H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.34 Hz), 2.33-2.35 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 2.99-3.03 (5H, brm), 3.03 (3H, s), 3.17-3.20 (2H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 3.89-3.91 (1H, m), 4.18 (4H, brs), 5.02-5.05 (1H, m), 7.00 (2H, s), 9.05 (2H, s).

Ejemplo 27

5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



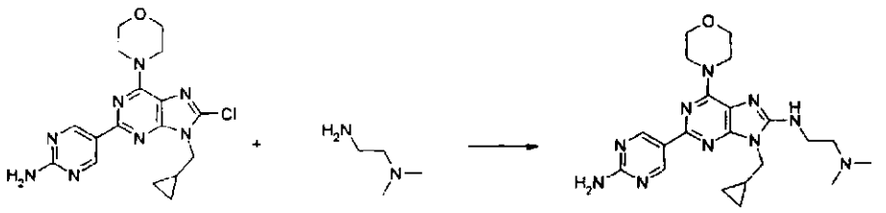
Sulfóxido de dimetilo (1 ml) se añadió a 5-{8-cloro-9-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (100 mg, 0.21 mmoles) y N-mesilpiperazina (171 mg, 1.04 mmoles) y la mezcla resultante

se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el compuesto del título (105 mg, 83%) como un sólido café claro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 2.30-2.37 (1H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.24-3.28 (4H, m), 3.33-3.35 (4H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 3.72-3.83 (6H, m), 3.93 (1H, t, J = 9.02 Hz), 4.20 (4H, brs), 5.01-5.09 (1H, m), 7.02 (2H, s), 9.05 (2H, s).

Ejemplo 28

N'-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-N,N-dimetiletan-1,2-diamina



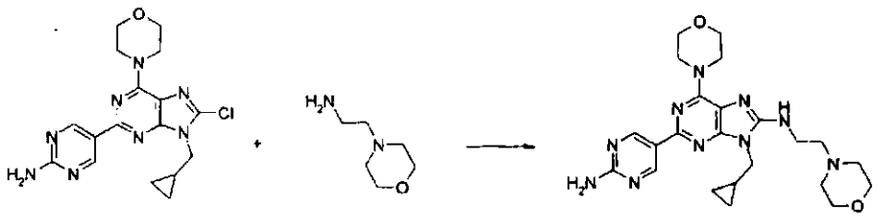
N,N-Dimetiletilendiamina (113 mg, 1.3 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (1 ml) fueron añadidos a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0.26 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Cmbi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el

compuesto del título (85 mg, 68%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.44-0.47 (4H, m), 1.21-1.26 (1H, m), 2.30 (7H, s), 2.62 (2H, t, J = 6.59 Hz), 3.48 (2H, q, J = 6.30 Hz), 3.71-3.73 (4H, m), 3.91 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.12-4.14 (4H, m), 6.82 (1H, t, J = 5.73 Hz), 6.91 (2H, s), 8.19 (1H, s), 9.03 (2H, s).

Ejemplo 29

2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-N-(2-morfolin-4-iletil)-9H-purin-8-amina



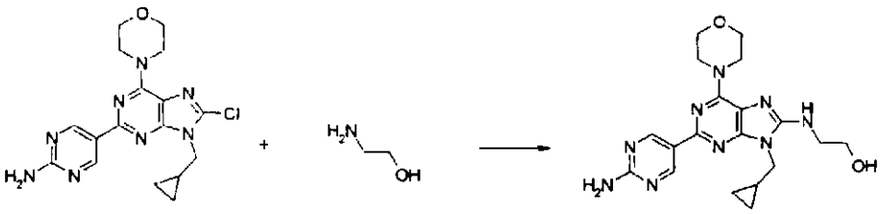
2-Morfolin-4-il-etilamina (168 mg, 1.29 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (1 ml) se añadieron a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0.26 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (85 mg, 62%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.44-0.47 (4H, m), 1.21-1.27 (1H, m), 2.44 (4H, brs), 2.56 (2H, t, J = 6.87 Hz), 3.47 (3H,

q, J = 6.30 Hz), 3.55-3.57 (4H, m), 3.71-3.73 (4H, m), 3.91 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.12-4.13 (4H, m), 6.73 (1H, t, J = 5.73 Hz), 6.91 (2H, s), 8.14 (1H, s), 9.02 (2H, s).

Ejemplo 30

2-{[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]amino}etanol



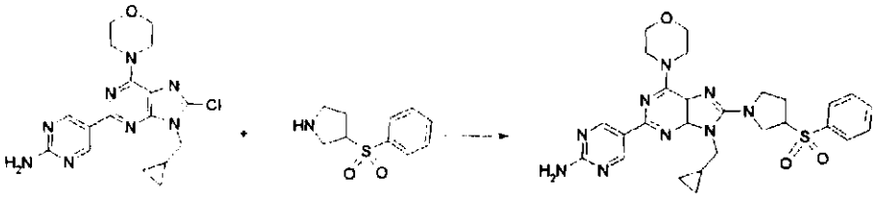
2-Aminoetanol (79 mg, 1.3 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (1 ml) se añadieron a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100 mg, 0.26 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (70 mg, 66%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.43-0.48 (4H, m), 1.23-1.28 (1H, m), 3.42 (2H, q, J = 5.92 Hz), 3.61 (2H, t, J = 6.01 Hz), 3.71-3.73 (4H, m), 3.92 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.11-4.13 (4H, m), 4.75 (1H, brs), 6.82 (1H, t, J = 5.44 Hz), 6.91 (2H, s), 9.03 (2H, d, J =

5.73 Hz).

Ejemplo 31

5-{9-(Ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-[3-(fenilsulfonil)pirrolidin-1-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



3-(Fenilsulfonil)pirrolidina (110 mg, 0.52 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (0.8 ml) fueron añadidos a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (80 mg, 0.21 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:1) para dar el compuesto del título (20 mg, 17%) como un sólido blanco.

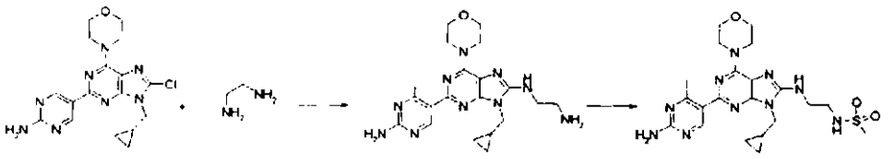
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.50 (4H, d, J = 6.87 Hz), 1.18-1.23 (1H, m), 2.31-2.36 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 3.83-3.88 (4H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.24 (4H, brs),

200

5.15 (2H, s), 7.61 (2H, t, J = 7.73 Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 7.96-7.98 (2H, m), 9.21 (2H, s).

Ejemplo 32

N-(2-{[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]amino}etil)metansulfonamida



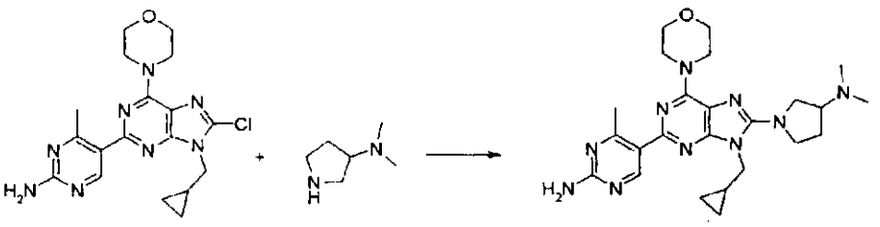
N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) y etilendiamina (150 mg, 2.49 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y salmuera saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró bajo presión reducida, después se añadieron al residuo trietilamina (100 µl, 0.75 mmoles) y cloruro de mesilo (25 µl, 0.32 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-ROP-5; fase móvil,

acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (57 mg, 46%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.45-0.48 (2H, m), 0.59-0.63 (2H, m), 1.17-1.22 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.47-3.49 (2H, m), 3.71-3.74 (2H, m), 3.85 (4H, t, J = 4.87 Hz), 3.90 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.17 (4H, t, J = 4.58 Hz), 4.89 (1H, t, J = 5.44 Hz), 5.43 (2H, s), 8.88 (1H, s).

Ejemplo 33

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-amina



N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) y 3-(dimetilamino)pirrolidina (285 mg, 2.49 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y salmuera saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró bajo presión reducida, después se añadió cloruro de metileno-éter al residuo y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó bajo presión reducida para dar el

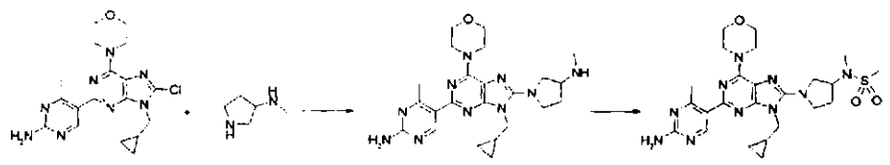
202

compuesto del título (55 mg, 46%) como un sólido anaranjado pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.40-0.53 (4H, m), 1.24-1.29 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.73 (3H, s), 2.86-2.92 (1H, m), 3.54 (1H, t, J = 8.59 Hz), 3.70-3.73 (2H, m), 3.76-3.79 (1H, m), 3.83-3.85 (4H, m), 4.02 (1H, dd, J = 14.61, 6.59 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 14.89, 7.45 Hz), 4.22-4.24 (4H, m), 5.01 (2H, s), 8.90 (1H, s).

Ejemplo 34

N-{1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]pirrolidin-3-il}-N-metilmetansulfonamida



N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) y 3-metilaminopirrolidina (130 mg, 1.5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y salmuera saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró bajo presión reducida, se añadieron trietilamina (100 µl, 0.75 mmoles) y cloruro de mesilo (60 µl, 0.75 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió con acetato de

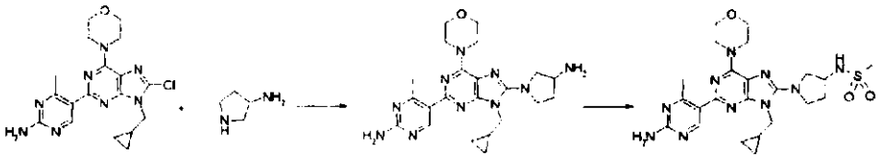
207

etilo (que contenía una pequeña cantidad de tetrahidrofurano) y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para dar un sólido amarillo pálido (75 mg, 50%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.38-0.48 (4H, m), 1.25-1.31 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 3.71-3.78 (6H, m), 4.09 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.13 (4H, brs), 4.48-4.55 (1H, m), 6.73 (2H, s), 8.79 (1H, s).

Ejemplo 35

N-{1-[2-(2-Amino-4-metilirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]pirrolidin-3-il}metansulfonamida



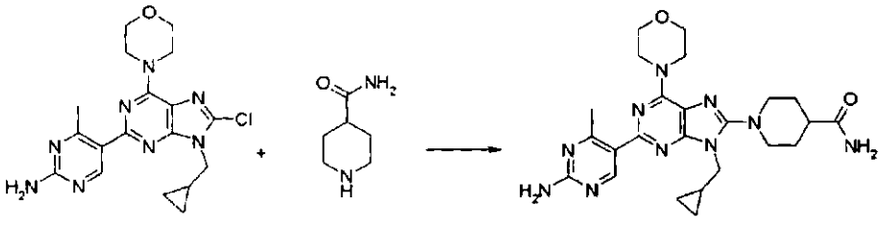
N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) y 3-aminopirrolidina (130 mg, 1.5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y salmuera saturada y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de

magnesio. El solvente se concentró bajo presión reducida, después se añadieron al residuo trietilamina (100 µl, 0.75 mmoles) y cloruro de mesilo (60 µl, 0.75 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (70 mg, 53%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.42-0.47 (4H, m), 1.27-1.32 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 9.74, 5.15 Hz), 3.62-3.66 (1H, m), 3.70-3.75 (5H, m), 3.83 (1H, dd, J = 10.31, 6.30 Hz), 4.04-4.07 (7H, m), 6.72 (2H, s), 7.46 (1H, d, J = 6.87 Hz), 8.78 (1H, s).

Ejemplo 36

1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-carboxamida



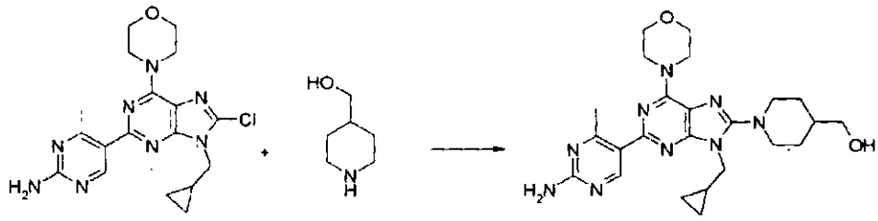
205

N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) e isonipecotamida (191 mg, 1.5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar seguida por la adición de agua y la materia insoluble se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (85 mg, 69%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.41-0.49 (4H, m), 1.33-1.36 (1H, m), 1.72-1.84 (4H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.72-3.74 (4H, m), 3.93 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.15 (4H, brs), 6.75 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.32 (1H, s), 8.78 (1H, s).

Ejemplo 37

{1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-il}metanol



N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) y 4-piperidinometanol (172 mg, 1.5 mmoles) y la mezcla resultante

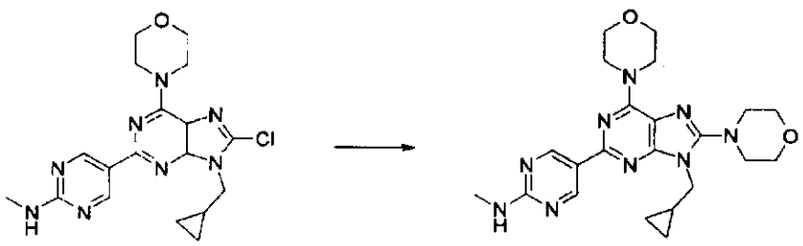
(ciclopropilmetil)-8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (105.9 mg, 0.23 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2.5 horas y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron a temperatura ambiente trietilamina (127.1 µl, 0.91 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (35.3 ml, 0.46 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas seguida por la adición de diclorometano-metanol (10:1) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (2.0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente trietilamina (127.1 µl, 0.91 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (35.3 ml, 0.46 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 19 horas seguida por la adición de diclorometano y se lavó con solución de ácido cítrico acuosa al 10%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (16.3 mg, 13%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.52-0.57 (4H, m), 1.33-1.42 (1H, m), 1.62 (6H, d, J = 6.87 Hz), 2.94 (3H, s), 3.13 (2H, dd, J

= 12.03, 4.58 Hz), 3.36 (2H, d, J = 12.03 Hz), 3.82-3.88 (4H, m), 4.03 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.18-4.33 (6H, m), 5.35 (2H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 39

5-[9-(Ciclopropilmetil)-6,8-dimorfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



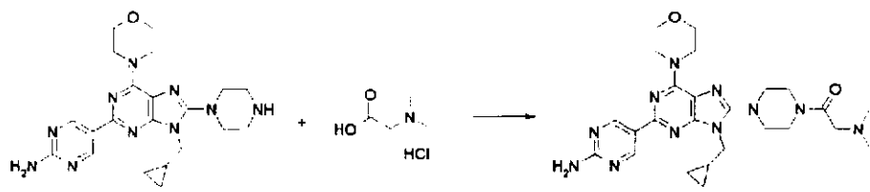
Una solución en sulfóxido de dimetilo (1.0 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina (103.3 mg, 0.21 mmoles) y morfolina (74.3 mg, 0.85 mmoles) se calentó a 140°C y se agitó durante 3 horas. Se añadió morfolina (74.3 mg, 0.85 mmoles), la mezcla resultante se agitó más durante 3 horas, se dejó reposar hasta enfriar seguida por la adición de diclorometano-metanol (10:1), y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (87.1 mg, 91%) como un sólido amarillo pálido.

209

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.52-0.56 (4H, m), 1.29-1.38 (1H, m), 3.08 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.26-3.32 (4H, m), 3.82-3.91 (8H, m), 3.96 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.21-4.34 (4H, brm), 5.31-5.37 (1H, m), 9.25 (2H, s).

Ejemplo 40

5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-{4-[(dimetilamino)acetil]piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



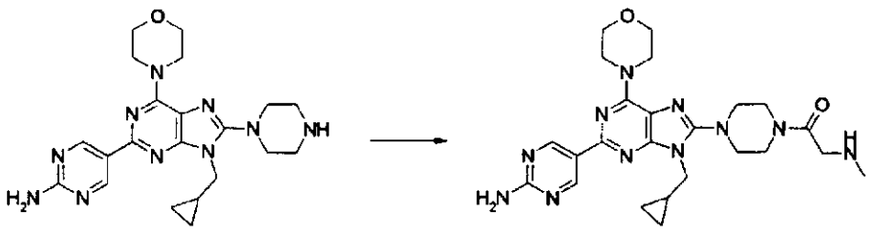
1-Hidroxibenzotriazol monohidratado (35.0 mg, 0.23 mmoles), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (65.7 mg, 0.34 mmoles), y trietilamina (38.2 µl, 0.27 mmoles) fueron añadidos a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (99.7 mg, 0.23 mmoles) y clorhidrato de N,N-dimetilglicina (38.3 mg, 0.27 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20.5 horas y se calentó a 50°C seguida por la adición de trietilamina (38.2 µl, 0.27 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas. La mezcla resultante se agitó más a temperatura ambiente durante 17 horas y luego la mezcla de reacción se vertió en diclorometano-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa

saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 5:1) para dar el compuesto del título (84.6 mg, 71%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.48-0.61 (4H, m), 1.29-1.40 (1H, m), 2.30 (6H, s), 3.17 (2H, s), 3.21-3.36 (4H, m), 3.76-3.89 (8H, m), 3.98 (2H, d, J = 7.07 Hz), 4.20-4.36 (4H, brm), 5.39 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 41

5-[9-(Ciclopropilmetil)-8-{4-[(metilamino)acetil]piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



1-Hidroxibenzotriazol monohidratado (35.1 mg, 0.23 mmoles), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (65.9 mg, 0.34 mmoles) y trietilamina (86.2 µl, 0.62 mmoles) fueron añadidos a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (100.0 mg, 0.23 mmoles) y N-*ter*-butoxicarbonil-N-

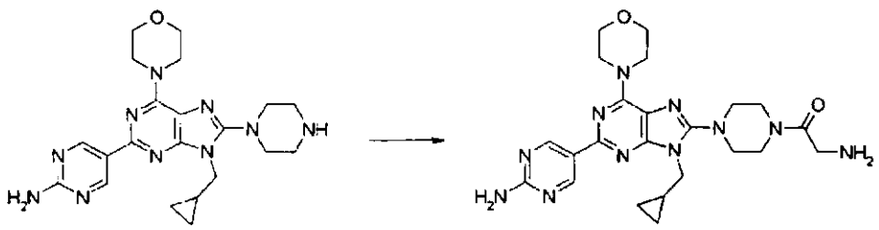
metilglicina (52.0 mg, 0.27 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 días y la mezcla de reacción se vertió en diclorometano-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (4.0 ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (2.0 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró, se añadió diclorometano al residuo, y la mezcla resultante se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano-metanol (10:1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 5:1) para dar el compuesto del título (67.1 mg, 58%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CD_3OD/CDCl_3$=1/1) δ: 0.49-0.62 (4H, m), 1.32-1.41 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.26-3.39 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.61-3.70 (2H, m), 3.79-3.91 (6H, m), 4.01 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.10-4.46 (4H, m), 9.19 (2H, s).

212

Ejemplo 42

5-{8-[4-(Aminoacetil)piperazin-1-il]-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



1-Hidroxibenzotriazol monohidratado (33.8 mg, 0.22 mmoles), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (63.4 mg, 0.33 mmoles) y trietilamina (82.9 µl, 0.60 mmoles) fueron añadidos a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (96.2 mg, 0.22 mmoles) y N-*ter*-butoxicarbonil-glicina (46.3 mg, 0.26 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 días y después la mezcla de reacción se vertió en diclorometano-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (4.0 ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (2.0 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el diclorometano concentrado se añadió al residuo, y la mezcla resultante se

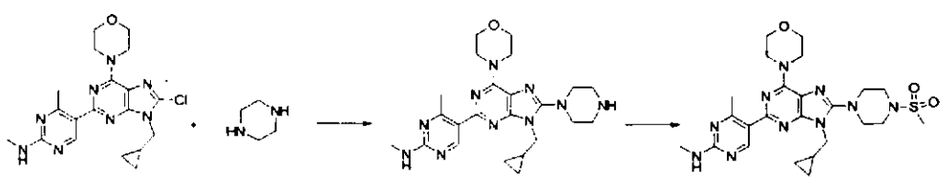
213

neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano-metanol (10:1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 5:1) para dar el compuesto del título (19.1 mg, 18%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CD_3OD/CDCl_3$=1/1) δ: 0.50-0.62 (4H, m), 1.33-1.44 (1H, m), 3.28-3.38 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.61-3.69 (2H, m), 3.81-3.90 (6H, m), 4.02 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.25-4.33 (4H, m), 9.18 (2H, s).

Ejemplo 43

5-{9-(Ciclopropilmetil-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N,4-dimetilpirimidin-2-amina



N-Metilpirrolidona (2 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-N,4-dimetilpirimidin-2-amina (190 mg, .46 mmoles) y piperazina (395 mg, 4.6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se fraccionó, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las

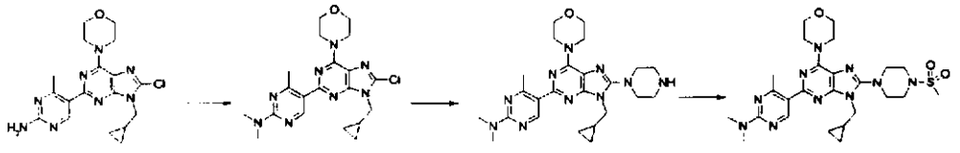
214

fracciones de capa orgánica se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró bajo presión reducida. Se añadieron trietilamina (130 µl) y cloruro de mesilo (50 µl) al residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (140 mg, 56%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.47-0.55 (4H, m), 1.32-1.38 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.06 (3H, d, J = 5.1Hz), 3.39-3.45 (8H, m), 3.83-3.85 (4H, m), 3.95 (2H, d, J = 6.83 Hz), 4.24-4.27 (4H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 9.00 (1H, s).

Ejemplo 44

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}-N,N,4-trimetilpirimidin-2-amina



5-(8-Cloro-9-ciclopropilmetil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)-4-metil-pirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles)

215

se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) seguido por la adición de NaH (dispersión en aceite al 60%, 20 mg, 0.5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (32 µl), la mezcla resultante se agitó durante 5 horas, después la mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en N-metilpirrolidona (1 ml) seguido por la adición de piperazina (215 mg) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadieron trietilamina (70 µl) y cloruro de mesilo (40 µl) al residuo, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, la mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (60 mg, 58%) como un sólido café claro.

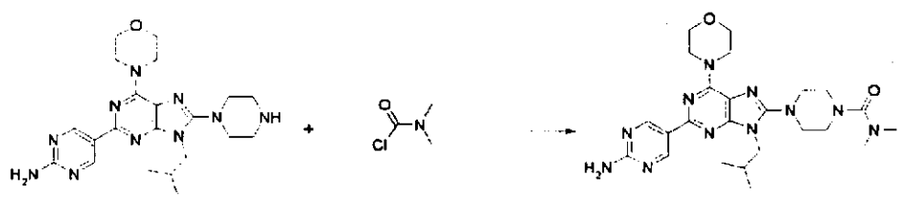
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.47-0.55 (4H, m), 1.32-1.38 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.25 (6H, s), 3.39-3.45 (8H, m), 3.83-3.85 (4H, m), 3.95 (2H, d, J = 6.83 Hz), 4.25 (4H,

216

brs), 9.00 (1H, s).

Ejemplo 45

4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida



Trietilamina (64 µl) y cloruro de 2-acetamida-4-dimetilcarbamoilo (35 µl) fueron añadidos a una solución en N-metilpirrolidona (1 ml) de 5-(9-isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-ilamina (100 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, el sólido insoluble se recogió por filtración, y después la capa orgánica del filtrado se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se combinó con el sólido recogido por separado mediante filtración seguido por la adición de sulfóxido de dimetilo (3 ml) y agua (3 ml), la mezcla resultante se agitó, y la materia insoluble se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (50 mg, 43%) como un sólido amarillo pálido.

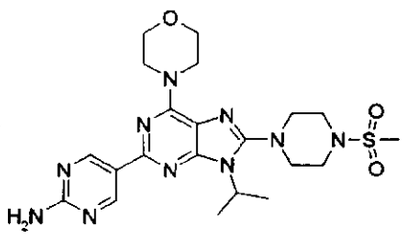
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.82 (6H, d, J = 6.87 Hz), 2.36-2.44 (1H, m), 2.78 (6H, s), 3.18-3.20 (4H, m), 3.25-3.26 (4H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.95 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.18 (4H,

217

brs), 6.99 (2H, s), 9.06 (2H, s).

Ejemplo 46

5-{9-Isopropil-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

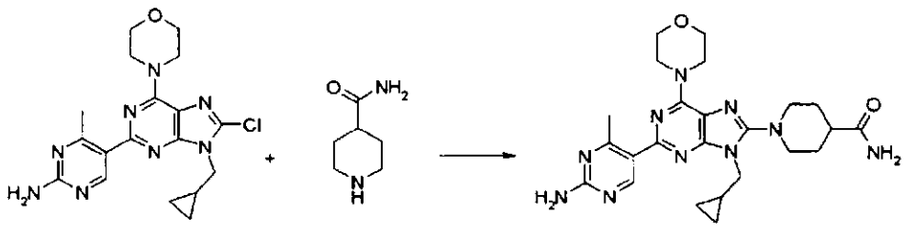


De la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1, un intermediario obtenido usando bromuro de isopropilo fue sintetizado, y después el intermediario se llevó al compuesto del título por las maneras descritas en las etapas 2 y después del ejemplo 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.71-1.72 (6H, m), 2.89 (3H, s), 3.32-3.35 (4H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.44-3.47 (4H, m), 3.84-3.87 (4H, m), 4.27-4.29 (4H, m), 9.21 (2H, s).

Ejemplo 47

Metansulfonato de 1-[2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-carboxamida



N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-

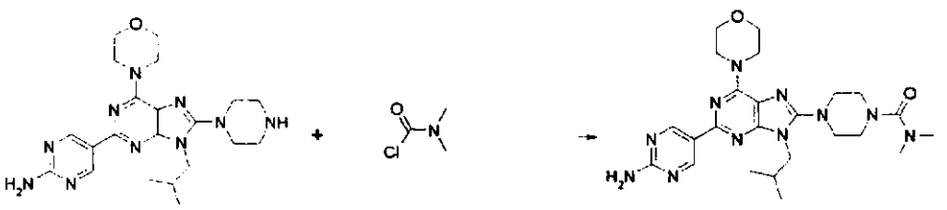
cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) e isonipecotamida (191 mg, 1.5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar hasta enfriar seguida por la adición de agua y la materia insoluble se recogió por filtración y se secó para dar 1-[2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-carboxamida (85 mg, 69%) como un sólido amarillo pálido.

A este compuesto (39.5 mg) se le añadió cloroformo (3 ml) y una solución (1 ml) de ácido metansulfónico (50 µl) en metanol (10 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (47 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.40-0.50 (4H, m), 1.34-1.37 (1H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.81-1.85 (2H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.89-2.93 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.74-3.75 (4H, m), 3.95 (2H, d, J = 7.4Hz), 4.16 (4H, s), 6.82 (1H, s), 7.32 (1H, s), 8.96 (1H, s).

Ejemplo 48

Metansulfonato de {1-[2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-il}metanol



N-Metilpirrolidona (1 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (100 mg, 0.25 mmoles) y 4-piperidinmetanol (172 mg, 1.5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna, NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar {1-[2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperidin-4-il}metanol (69 mg, 58%) como un sólido amarillo pálido.

A este compuesto (35.2 mg) se le añadió cloroformo (3 ml) y una solución (1 ml) de ácido metansulfónico (50 µl) en metanol (10 ml). El solvente se evaporó bajo presión

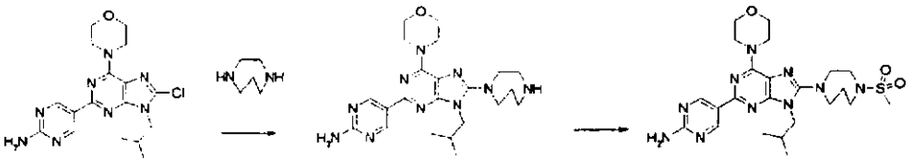
220

reducida para dar el compuesto del título (40 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 0.41-0.44 (2H, m), 0.53-0.57 (2H, m), 1.31-1.38 (1H, m), 1.48 (2H, ddd, J = 24.77, 12.46, 3.87Hz), 1.75-1.79 (2H, m), 1.90(3H, d, J = 13.17Hz), 2.91 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 11.74 Hz), 3.61-3.63 (4H, m), 3.85-3.86 (4H, m), 3.94 (2H, d, J = 6.87Hz), 4.22 (4H, s), 9.14 (1H, br s).

Ejemplo 49

5-{9-Isobutil-8-[4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



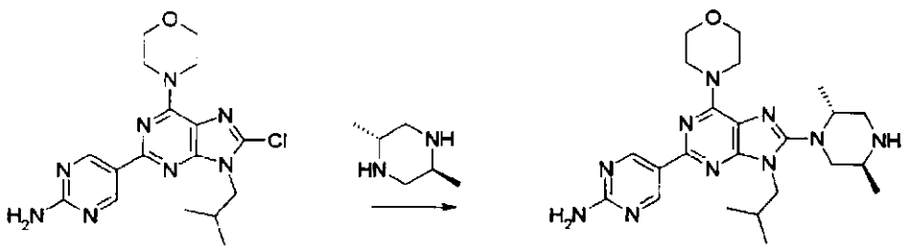
Homopiperazina (130 mg, 1.3 mmoles) y N-metilpirrolidona (1 ml) se añadieron a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0.26 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró bajo presión reducida. Se añadieron trietilamina (110 µl) y cloruro de mesilo (45 µl, 0.58 mmoles) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa

orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (153 mg, 75%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.87 (6H, d, J = 6.87 Hz), 2.01-2.07 (2H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 6.30 Hz), 3.60-3.66 (6H, m), 3.84-3.86 (5H, m), 3.96 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.25 (4H, br s), 5.23 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 50

5-[8-(*trans*-2,5-Dimetilpiperazin-1-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



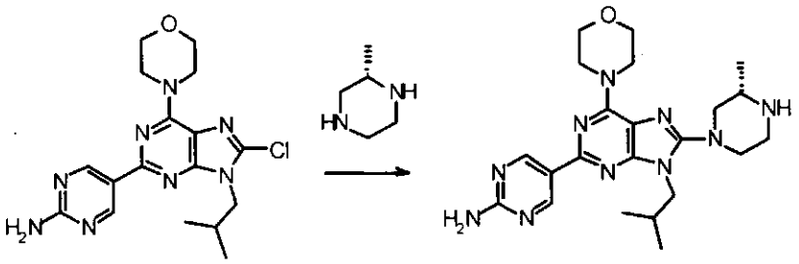
trans-2,5-Dimetilpiperazina (150 mg, 1.3 mmoles) y N-metilpirrolidona (1 ml) fueron añadidos a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0.26 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC

preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.83-0.86 (6H, m), 0.88 (3H, d, J = 6.30 Hz), 0.99 (3H, s), 1.00 (3H, d, J = 6.30 Hz), 2.42-2.46 (1H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 3.83 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 13.75, 7.45 Hz), 4.20 (4H, br s), 7.01 (2H, s), 8.21 (1H, s), 9.07 (2H, s).

Ejemplo 51

5-{9-Isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



N-Metilpirrolidona (2 ml) se añadió a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0.51 mmoles) y (2S)-2-metilpiperazina (412 mg, 4.1 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar un formiato del compuesto del título (192 mg) como un sólido blanco.

223

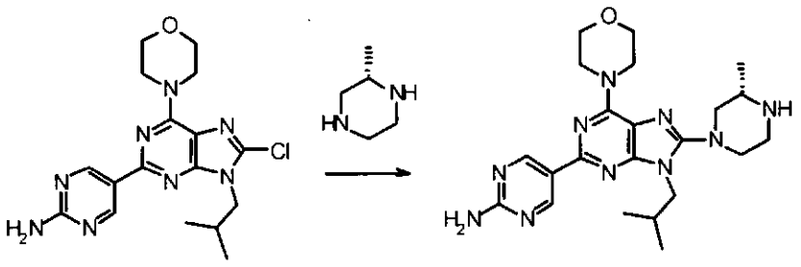
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.80-0.82 (6H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.30 Hz), 2.36-2.40 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.18 (4H, br s), 6.98 (2H, s), 8.21 (1H, s), 9.06 (2H, s).

Este compuesto se disolvió en cloroformo-metanol (9:1), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, 64%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.87-0.88 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.30 Hz), 2.44-2.50 (1H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 2.96-3.10 (4H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.89-3.95 (2H, m), 4.28 (4H, br s), 5.18 (2H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 52

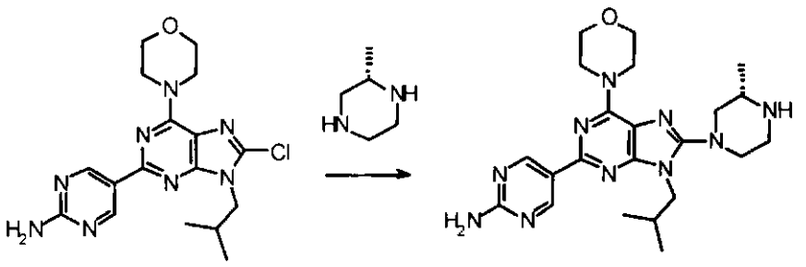
5-{9-Isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



N-Metilpirrolidona (2 ml) se añadió a 5-(8-cloro-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0.51 mmoles) y (2R)-2-

Ejemplo 53

5-{9-Isobutil-8-[(3S)-3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

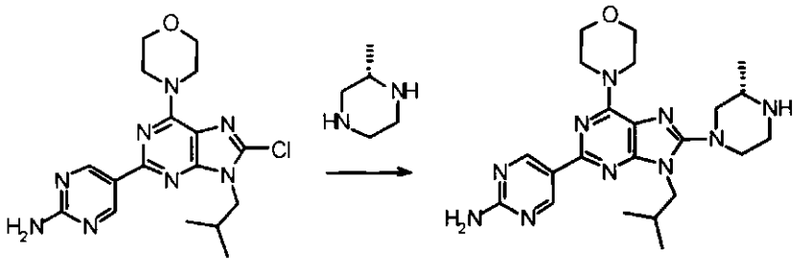


5-{9-Isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (140 mg, 0.32 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) seguido por la adición de trietilamina (68 µl) y cloruro de mesilo (28 µl) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:5 a 0:10) para dar un sólido blanco (115 g, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.87-0.90 (6H, m), 1.27-1.30 (2H, m), 1.50 (3H, d, J = 6.87 Hz), 2.41-2.50 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (1H, td, J = 12.03, 3.44 Hz), 3.21-3.28 (2H, m), 3.40 (1H, d, J = 12.60 Hz), 3.47 (1H, td, J = 12.60, 2.86 Hz), 3.73 (1H, d, J = 13.17 Hz), 3.84-3.86 (4H, m), 3.91 (2H, d, J = 8.02 Hz), 4.27 (4H, br s), 5.22 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 54

5-{9-Isobutil-8-[(3R)-3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

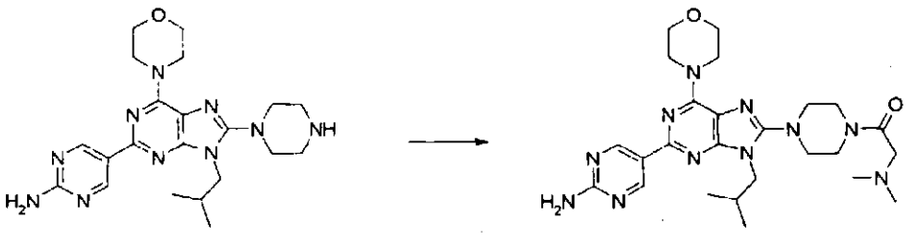


5-{9-Isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (140 mg, 0.32 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) seguido por la adición de trietilamina (68 µl) y cloruro de mesilo (28 µl) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:5 a 0:10) para dar un sólido blanco (135 mg, 62%).

1H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.87-0.90 (6H, m), 1.27-1.30 (1H, m), 1.50 (3H, d, J = 6.87 Hz), 2.41-2.50 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (1H, td, J = 12.03, 3.44 Hz), 3.21-3.28 (2H, m), 3.40 (1H, d, J = 12.60 Hz), 3.47 (1H, td, J = 12.60, 2.86 Hz), 3.73 (1H, d, J = 13.17 Hz), 3.84-3.86 (4H, m), 3.91 (2H, d, J = 8.02 Hz), 4.27 (4H, br s), 5.22 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 55

5-(8-{4-[(Dimetilamino)acetil]piperazin-1-il}-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina



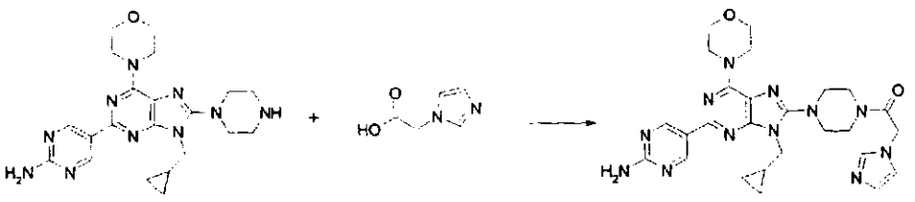
1-Hidroxibenzotriazol monohidratado (48.9 mg, 0.32 mmoles), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (91.8 mg, 0.48 mmoles) y trietilamina (164.6 µl, 1.18 mmoles) fueron añadidos a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-[9-(isobutil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (140.0 mg, 0.32 mmoles) y clorhidrato de N,N-dimetilglicina (53.5 mg, 0.38 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 21 horas y luego la mezcla de reacción se vertió en diclorometano-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 5:1) para dar el compuesto del título (103.9 mg, 62%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.87 Hz), 2.31

(6H, s), 2.43-2.53 (1H, m), 3.17 (2H, s), 3.19-3.30 (4H, m), 3.76-3.88 (8H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.20-4.34 (4H, brm), 5.53 (2H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 56

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[4-(1H-imidazol-1-ilacetil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



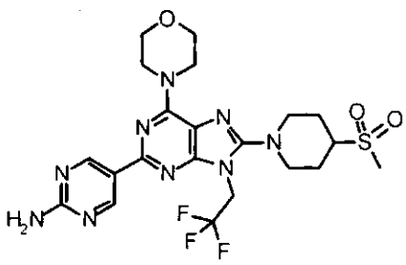
1-Hidroxibenzotriazol monohidratado (38.2 mg, 0.25 mmoles), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (71.8 mg, 0.37 mmoles), y trietilamina (52.2 µl, 0.37 mmoles) fueron añadidos a una suspensión en N,N-dimetilformamida (3.0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (109.0 mg, 0.25 mmoles) y ácido imidazol-1-ilacético (37.8 mg, 0.30 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 17.5 horas y la mezcla de reacción se vertió en diclorometano-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

gel de sílice de capa delgada preparativa (diclorometano:metanol = 6:1) para dar el compuesto del título (108.0 mg, 79%) como un sólido amarillo pálido.

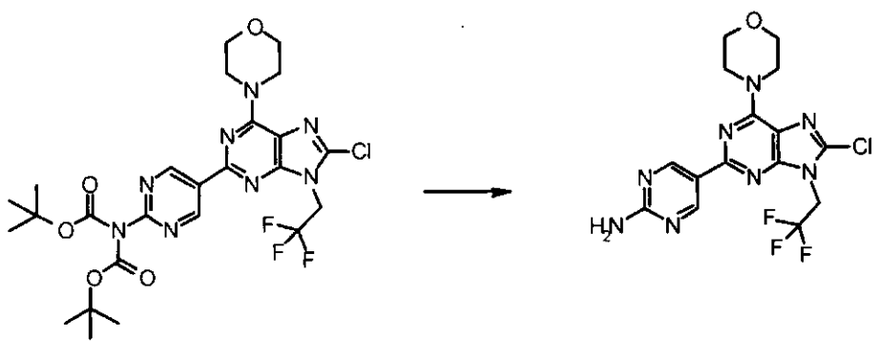
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.50-0.59 (4H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 3.26-3.35 (4H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.81-3.89 (6H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.20-4.35 (4H, m), 4.84 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.53 (1H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 57

5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Etapa 1: 5-[8-Cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina

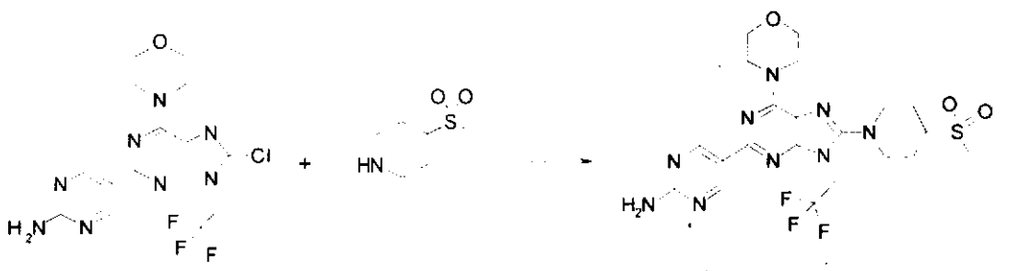


Dicarbonato de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-

(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}imida de di-*ter*-butilo (7 g, 11.4 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (20 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, después se añadió tolueno al residuo, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida, se añadieron al residuo solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una pequeña cantidad de metanol, y la materia insoluble se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (4.5 g, 95%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.74-3.76 (4H, m), 4.19 (4H, brs), 5.19 (2H, q, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, brs), 9.12 (2H, s).

Etapa 2: 5-{8-[4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



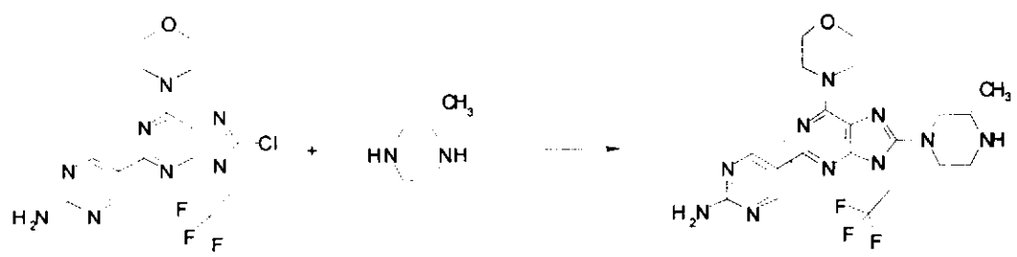
Clorhidrato de 4-metansulfonilpiperidina (385 mg, 1.93 mmoles), diisopropiletilamina (672 µl, 3.9 mmoles), y N-metil-2-pirrolidona (2 ml) fueron añadidos a 5-[8-cloro-6-

morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0.48 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (81 mg, 33%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.79-1.87 (2H, m), 2.09-2.13 (2H, m), 2.95-3.00 (5H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.58-3.60 (2H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.19 (4H, brs), 5.02 (2H, q, J = 8.8 Hz), 7.05 (2H, s), 9.09 (2H, s).

Ejemplo 58

5-{8-[(3S)-3-Metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



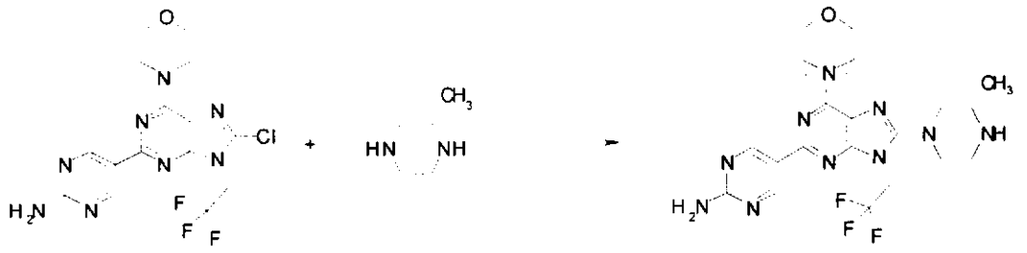
Una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (10 ml) de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (1.02 g, 2.46 mmoles) y (2S)-2-metilpiperazina (1.23 g,12.3

mmoles) se calentó a 120°C para disolverse y después la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla resultante se dejó reposar hasta enfriar, se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), y después se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (623.8 mg). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 32:1 a 7:1) para dar el compuesto del título (623.8 mg). Estos lotes fueron combinados para dar el compuesto del título (986.7 mg, 84%) como sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.12 (3H, d, J = 6.87 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 12.03, 10.31 Hz), 2.99-3.13 (4H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.22-4.35 (4H, brm), 4.63-4.76 (2H, m), 5.19 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 59

5-{8-[(3R)-3-Metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



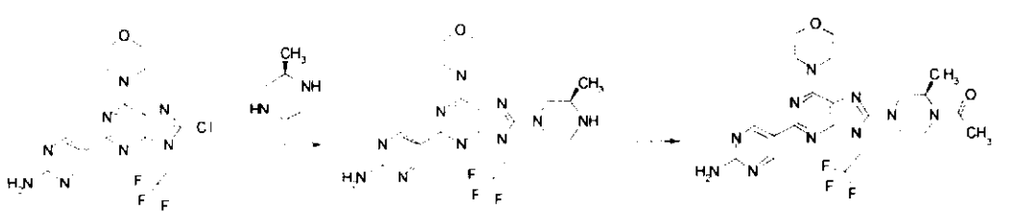
Una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (24 ml) de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (2.42 g, 5.82 mmoles) y (2R)-2-metilpiperazina (2.92 g, 29.1 mmoles) se calentó a 120°C hasta disolverse y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 6 horas. La mezcla resultante se dejó reposar hasta enfriar, luego se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 32:1 a 9:1) para dar el compuesto del título (2.51 g, 90%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.13 (3H, d, J = 6.30 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 11.74, 10.02 Hz), 3.00-3.13 (4H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.21-4.35 (4H, brm), 4.64-4.75

(2H, m), 5.18 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 60

5-{8-[(3R)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

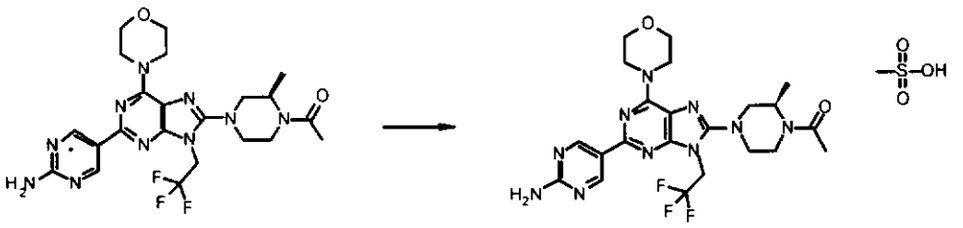


(2R)-2-Metilpiperazina (241 mg, 2.41 mmoles) y N-metil-2-pirrolidona (2 ml) se añadieron a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0.48 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se concentró bajo presión reducida. Se añadieron anhídrido acético (68 µl) y trietilamina (200 µl) al residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, después el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (127 mg, 52%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.9 Hz),

2.03 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.17-4.19 (4H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 4.90-5.01 (2H, m), 6.44 (2H, brs), 9.06 (2H, s).

Metansulfonato de 5-{8-[(3r)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

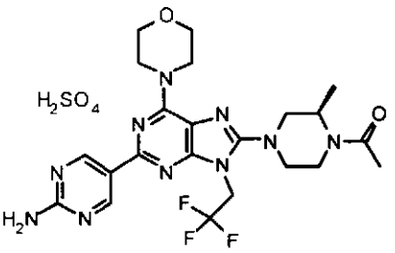


A una solución de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (100.4 mg, 0.18 mmoles) en solución de metanol/diclorometano (2/3, 3.5 ml) se le añadió ácido metansulfónico (11.9 µl, 0.18 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se removió el solvente en presión reducida, y el sólido resultante se secó para dar metansulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (107.1 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3/CD_3OD$ = 10/1) δ: 1.35-1.51 (3H, m), 2.13-2.19 (3H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.40 (4H, m), 3.59-3.79 (1H, m), 3.81-3.90 (4H, m), 4.11-4.60 (5H, m), 4.68-4.96 (3H,

m), 9.34 (2H, s).

Sulfato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

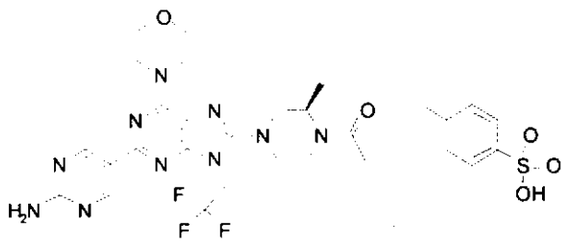


A una suspensión de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (101 mg, 0.194 mmoles) en solución acuosa de etanol al 10% (2 ml) se le añadió ácido sulfúrico al 98% (0.012 mL, 0.213 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido insoluble se recogió y se secó para dar sulfato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (89 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.6Hz), 2.04 (3H, s), 2.85-2.94 (1H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 4.17-4.21 (4H, m), 4.94-5.07 (2H, m), 9.11 (2H, s).

237

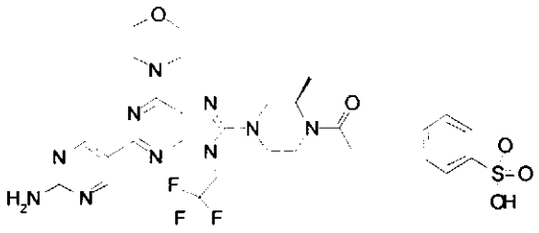
p-Toluensulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



A una suspensión de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (137 mg, 0.263 mmoles) en solución de etanol acuosa al 10% (2 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (55.2 mg, 0.290 mmoles) a 50°C, y la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. El sólido precipitado se recogió y se secó para dar p-toluensulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (94 mg) cmo un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 1.29 (3H, d, J = 5.95Hz), 2.04 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.82-2.97 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.93-5.12 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 7.80Hz), 7.50 (2H, d, J = 7.80Hz), 9.16 (2H, s).

Bencensulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

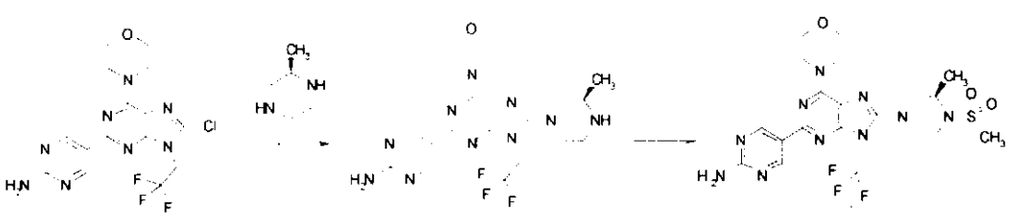


A una suspensión de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (126 mg, 0.242 mmoles) en solución acuosa de etanol al 10% (5 ml) se le añadió ácido bencensulfónico monohidratado (46.8 mg, 0.266 mmoles) a 50°C, y la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. El sólido precipitado se recogió y se secó para dar bencensulfonato de 5-{8-[(3R)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (110 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 1.24-1.33 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.84-2.95 (1H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.97-5.09 (2H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 9.17 (2H, s).

Ejemplo 61

5-{8-[(3R)-3-Metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

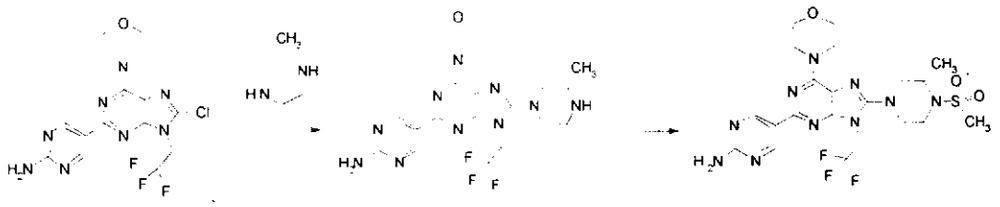


(2R)-2-Metilpiperazina (241 mg, 2.41 mmoles) y N-metil-2-pirrolidona (2 ml) fueron añadidos a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0.48 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el solvente se concentró bajo presión reducida. Se añadieron cloruro de mesilo (45 µl) y trietilamina (135 µl) al residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y luego se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, después el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (204 mg, 76%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.94 (3H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.25-4.30 (5H, m), 4.69-4.74 (2H, m), 5.24-5.26 (2H, m), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 62

5-{8-[(3S)-3-Metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



(2S)-2-Metilpiperazina (480 mg) y N-metil-2-pirrolidona (4 ml) se añadieron a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (400 mg, 0.96 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego el solvente se concentró bajo presión reducida.

Trietilamina (135 µl) y cloruro de mesilo (45 µl) fueron añadidos hasta una cantidad media del residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de

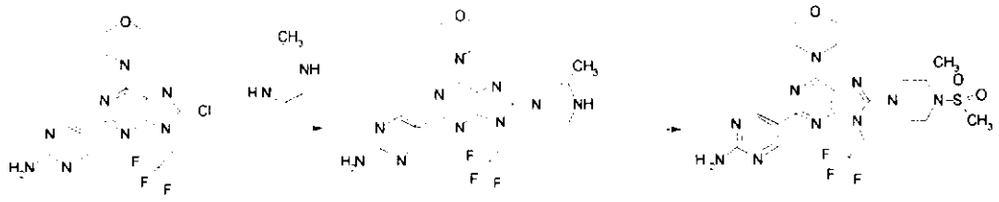
241

sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (127 mg) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, d, J = 6.9Hz), 2.94 (3H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.25-4.30 (5H, m), 4.69-4.74 (2H, m), 5.24-5.26 (2H, m), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 63

5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



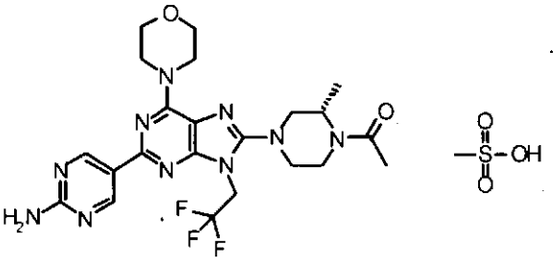
(2S)-2-Metilpiperazina (480 mg) y N-metil-2-pirrolidona (4 ml) se añadieron a 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (400 mg, 0.96 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió con cloroformo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el solvente se concentró bajo presión reducida.

Se añadieron trietilamina (135 µl) y anhídrido

acético (45 µl) hasta una cantidad media del residuo con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (125 mg) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.03 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.17-4.19 (4H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 4.90-5.01 (2H, m), 6.45 (2H, brs), 9.06 (2H, s).

Metansulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

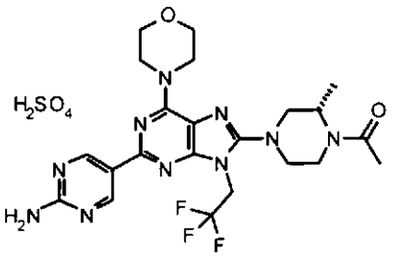


A una solución de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (33.2 mg, 0.06 mmoles) en

solución de metanol/diclorometano (1/1, 1 ml) se le añadió ácido metansulfónico (3.9 µl, 0.06 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después el solvente se removió en presión reducida, y el sólido resultante se secó para dar metansulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (31.4 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 1.25-1.33 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.82-2.97 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.94-5.12 (2H, m), 9.19 (2H, s).

Sulfato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

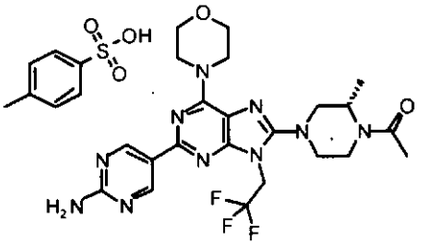


A una suspensión de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (48.7 mg, 0.09 mmoles) en solución de etanol acuosa al 10% (1 ml) se le añadió ácido sulfúrico al 98% (5.44 µL, 0.09 mmoles) a temperatura

ambiente, y la mezcla se calentó hasta 50°C, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. El sólido precipitado se recogió y se secó para dar sulfato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (48.9 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6,80°C) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.04 (3H, s), 2.85-2.97 (1H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.16-4.22 (4H, m), 4.94-5.09 (2H, m), 9.14 (2H, s).

p-Toluensulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



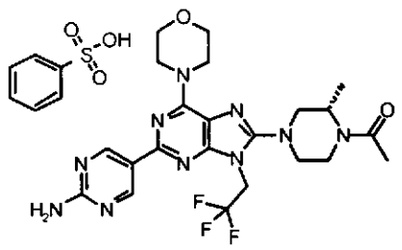
A una suspensión de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (56.3 mg, 0.11 mmoles) en solución acuosa de etanol al 10% (0.5 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico mono hidratado (22.6 mg,0.12 mmoles) a 50°C, y la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas.

215

El sólido precipitado se recogió y se secó para dar p-toluensulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (55.1 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.41Hz), 2.04 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.81-2.96 (1H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.71-3.78 (4H, m), 4.16-4.22 (4H, m), 4.92-5.10 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.8Hz), 9.12 (2H,s).

Bencensulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



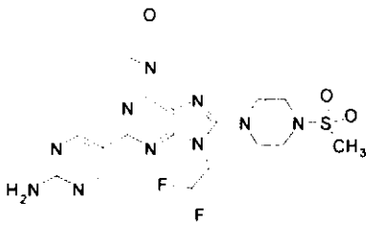
A una suspensión de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (53.8 mg, 0.1 mmoles) en solución acuosa de etanol al 10% (0.6 ml) se le añadió ácido bencensulfónico monohidratado (20.0 mg, 0.11 mmoles) a 50°C, y la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 5 horas. El sólido precipitado se recogió y se secó para dar bencensulfonato de 5-{8-[(3S)-4-acetil-3-

metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (52.4 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.41Hz), 2.04 (3H, s), 2.82-2.95 (1H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.16-4.22 (4H, m), 4.94-5.08 (2H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 9.12 (2H, s).

Ejemplo 64

5-{9-(2,2-Difluoro-etil)-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

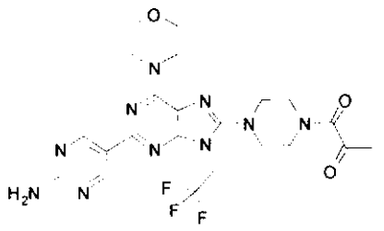


De la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1, el intermediario obtenido usando p-toluensulfonato de 2,2-difluoro-etilo fue sintetizado, y después el intermediario se llevó al compuesto del título por las maneras de las etapas 2 y después del ejemplo 1.

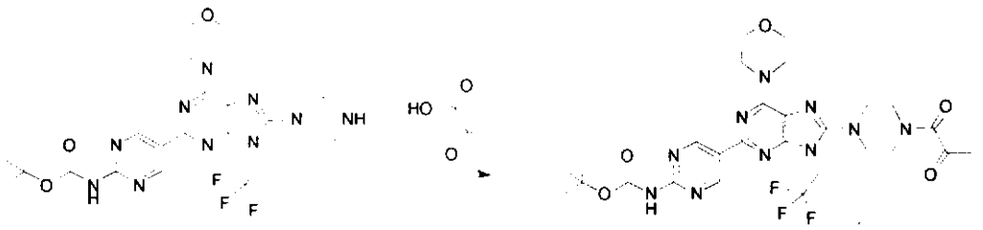
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.87 (3H, s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.43-3.46 (4H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.28 (4H, s), 4.37 (2H, td, J = 12.8, 4.7 Hz), 5.35 (2H, s), 6.55 (1H, tt, J = 56.2, 4.8 Hz), 9.21 (2H, s).

Ejemplo 65

1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxoacetona



Etapa 1: {5-[6-Morfolin-4-il-8-(4-piruvoilpiperazin-1-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo

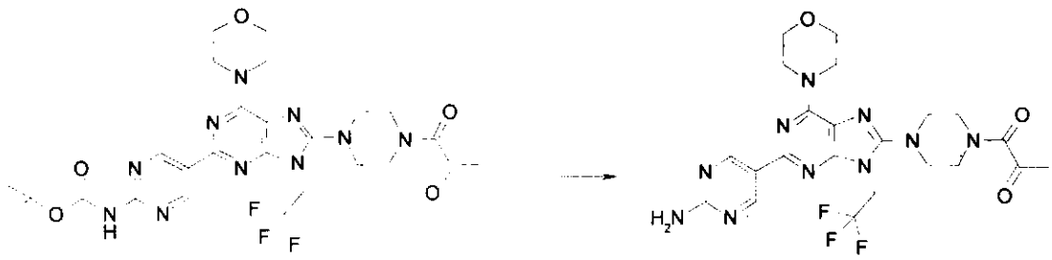


Ácido 2-oxo-propiónico (26 mg, 0.29 mmoles), hidroxibenzotriazol hidratado (45 mg, 0.29 mmoles) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron a {5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo (150 mg, 0.27 mmoles). Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (56 mg, 0.29 mmoles) y trietilamina (74 µl,0.53 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó

sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (91 mg, 54%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 2.48 (3H, s), 3.25-3.27 (4H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 3.84-3.86 (6H, m), 4.28 (4H, brs), 4.72 (2H, q, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, s), 9.48 (2H, s).

Etapa 2: 1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxoacetato



Ácido trifluoroacético (5 ml) se añadió a {5-[6-morfolin-4-il-8-(4-piruvoilpiperazin-1-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo (91 mg, 0.14 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió tolueno y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

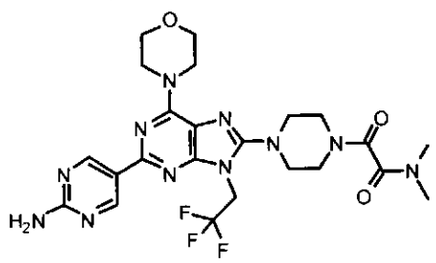
2da

(cloroformo:metanol = 19:1) seguido por la adición de ácido clorhídrico 4 M-1,4-dioxano (3 ml) y el solvente se evaporó bajo presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (70 mg, 76%) como un sólido amarillo.

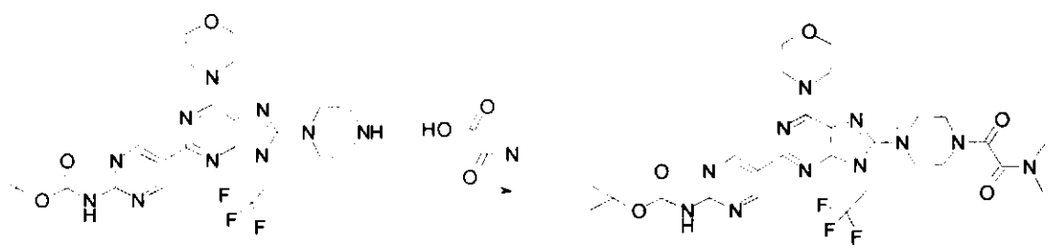
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 2.43 (3H, s), 3.28-3.30 (4H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 3.80-3.83 (6H, m), 4.30 (4H, brs), 4.99 (2H, q, J = 8.6 Hz), 9.37 (2H, s).

Ejemplo 66

2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-N,N-dimetil-2-oxoacetamida



Etapa 1: {5-[8-{4-[(Dimetilamino)(oxo)acetil]-piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo

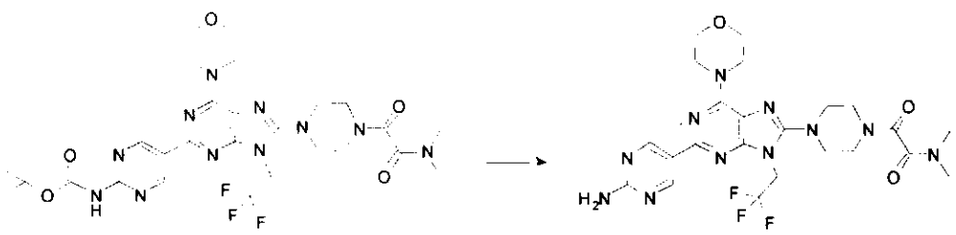


Ácido N,N-dimetil-oxalámico (34 mg, 0.29 mmoles),

hidroxibenzotriazol hidratado (45 mg, 0.29 mmoles) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron a {5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo (150 mg, 0.27 mmoles). Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (56 mg, 0.29 mmoles) y trietilamina (74 µl, 0.53 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el compuesto del título (148 mg, 84%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 3.03 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.25-3.29 (4H, m), 3.61-3.62 (2H, m), 3.84-3.87 (6H, m), 4.27 (4H, brs), 4.72 (2H, q, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, s), 9.49 (2H, s).

Etapa 2: 2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-N,N-dimetil-2-oxoacetamida

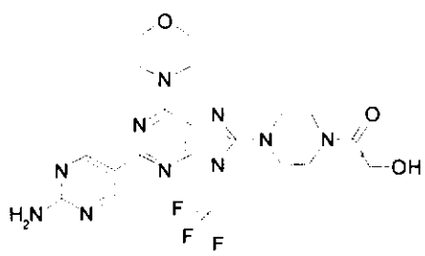


Ácido trifluoroacético (5 ml) se añadió a {5-[8-{4-[(dimetilamino)(oxo)acetil]piperazin-1-il}-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo (148 mg, 0.22 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió tolueno y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico-metanol al residuo y el solvente se evaporó y se secó para dar el compuesto del título (118 mg, 88%) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 3.05 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.31-3.34 (0H, m), 3.61-3.64 (1H, m), 3.87-3.89 (8H, m), 4.32 (2H, brs), 4.87 (2H, q, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, s), 9.38 (2H, s).

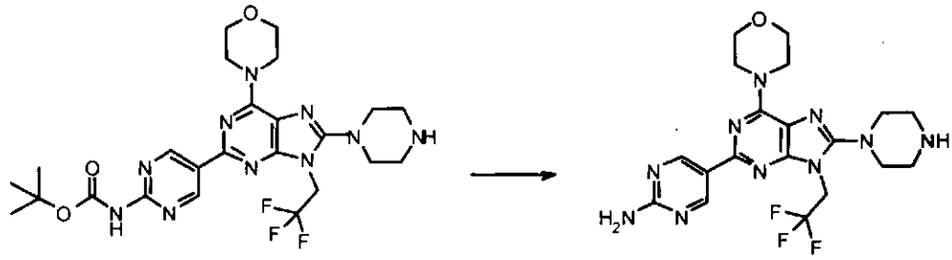
Ejemplo 67

2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-2-oxoetanol



252

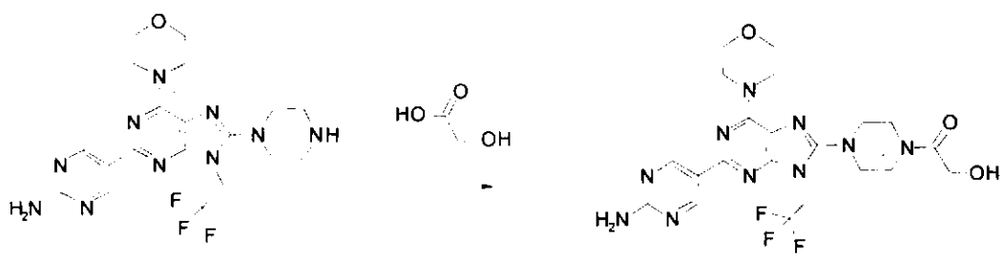
Etapa 1: Trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



{5-[6-Morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}carbamato de *ter*-butilo (1.18 g, 2.09 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (10 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida seguido por la adición de tolueno y se evaporó de nuevo bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.5 g, 100%) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.29-3.31 (4H, m), 3.36-3.38 (4H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.20 (4H, brs), 5.09 (2H, q, J = 9.0 Hz), 8.81 (2H, brs), 9.13 (2H, s).

Etapa 2: 2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-2-oxoetanol



Ácido 2-hidroxiacético (15 mg, 0.19 mmoles), hidroxibenzotriazol hidratado (37 mg, 0.19 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (37 mg, 0.19 mmoles), dimetilformamida (3 ml) y trietilamina (100 µl) se añadieron a trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (120 mg, 0.17 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el compuesto del título (70 mg) como un sólido incoloro.

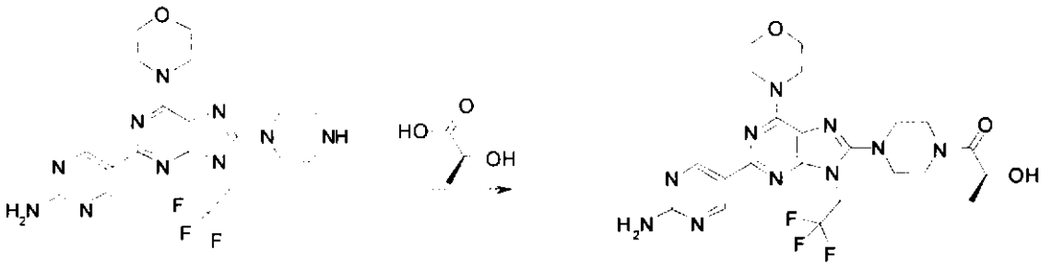
Se añadió ácido clorhídrico 4 M-1,4-dioxano a este compuesto y el solvente se evaporó bajo presión reducida y se secó para dar un clorhidrato del compuesto del título (75 mg, 77%) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.16-3.21 (4H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.63-3.66 (2H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.14 (2H, s), 4.19 (4H, brs), 5.08 (2H, q, J = 9.0 Hz), 7.45 (2H, brs), 9.16 (2H, s).

254

Ejemplo 68

(2S)-1-{4-[2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Ácido L-láctico (17 mg, 0.19 mmoles), hidroxibenzotriazol hidratado (37 mg, 0.19 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (37 mg, 0.19 mmoles), dimetilformamida (3 ml) y trietilamina (100 µl) se añadieron a trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (120 mg, 0.17 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

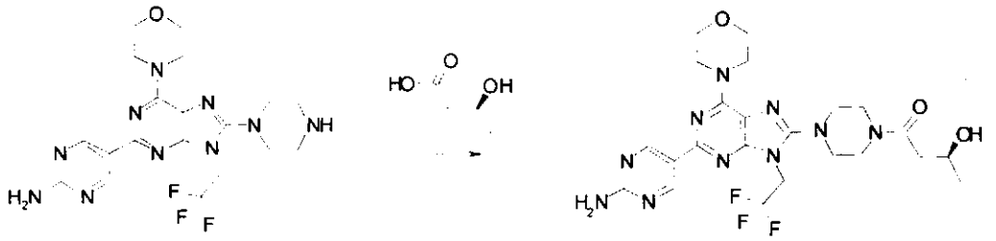
Ácido clorhídrico 4 M-1,4-dioxano se añadió a este compuesto y el solvente se evaporó bajo presión reducida y se

secó para dar un clorhidrato del compuesto del título (77 mg, 78%) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.13-3.24 (4H, m), 3.57-3.76 (8H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.47 (1H, q, J = 6.5Hz), 5.11 (2H, q, J = 8.8 Hz), 9.26 (2H, s).

Ejemplo 69

(2S)-4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol



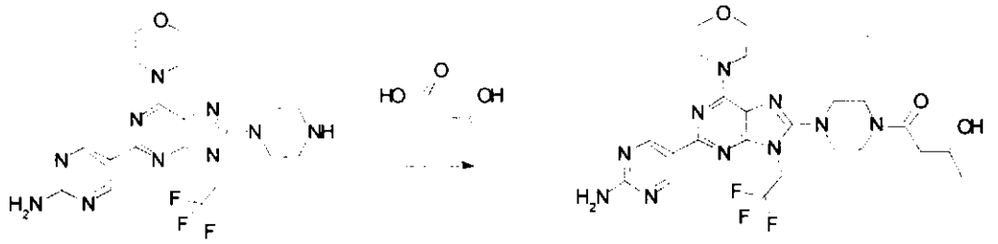
Ácido (S)-3-hidroxibutanoico (39 mg, 0.38 mmoles), hidroxibenzotriazol hidratado (58 mg, 0.38 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (72 mg, 0.38 mmoles), dimetilformamida (5 ml) y trietilamina (161 µl) se añadieron a trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0.29 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el compuesto del título (80 mg, 50%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 16.3, 9.5 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 16.6, 2.3 Hz), 3.17-3.24 (4H, m), 3.63-3.80 (4H, m), 3.84-3.89 (5H, m), 4.27 (4H, brs), 4.73 (2H, q, J = 8.4 Hz), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 70

(2R)-4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol



Ácido (R)-3-hidroxibutanoico (39 mg, 0.38 mmoles), hidroxibenzotriazol hidratado (58 mg, 0.38 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (72 mg, 0.38 mmoles), dimetilformamida (5 ml), trietilamina (161 µl) se añadieron a trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0.29 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el solvente se evaporó bajo presión

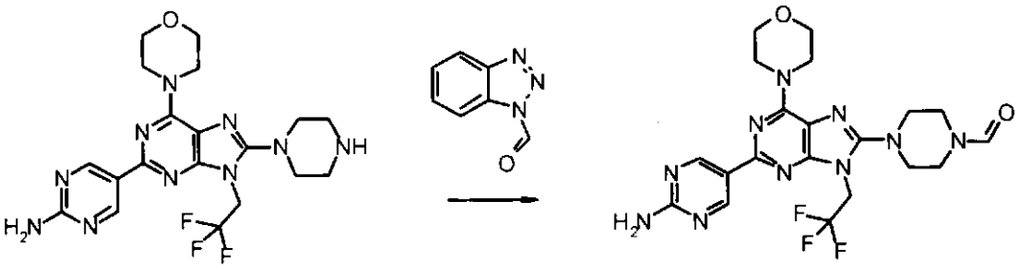
252

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el compuesto del título (77 mg, 48%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 16.3, 9.5 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 16.6, 2.3 Hz), 3.17-3.24 (4H, m), 3.63-3.80 (4H, m), 3.84-3.89 (5H, m), 4.27 (4H, brs), 4.73 (2H, q, J = 8.4 Hz), 5.28-5.30 (2H, m), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 71

4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]piperazin-1-carboaldehído



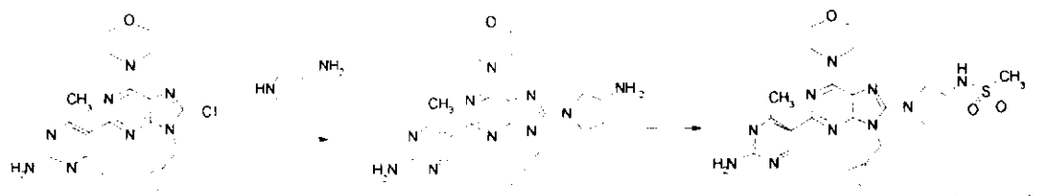
Benzotriazol-1-carboaldehído (55 mg, 0.38 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) seguido por la adición de trifluoroacetato de 5-[6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (200 mg, 0.29 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidróxido de sodio 1 M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión

reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar un sólido blanco (80 mg, 56%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.17-3.19 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.58-3.59 (2H, m), 3.75-3.77 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.28 (4H, s), 4.73 (2H, q, J = 8.4 Hz), 5.20-5.23 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 72

N-{(3R)-1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]pirrolidin-3-il}metansulfonamida



N-Metil-2-pirrolidona (3 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (300 mg, 0.75 mmoles), y (3R)-aminopirrolidina (516 mg) y la mezcla resultante se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró bajo presión reducida seguido por la adición de trietilamina (261 µl), cloruro de mesilo (70 µl) se añadió con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió más cloruro de mesilo (25 µl) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se dividió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar un sólido café claro (355 mg, 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.45-0.54 (4H, m), 1.26-1.29 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.60-3.79 (3H, m), 3.82-3.84 (4H, m), 3.93-4.04 (2H, m), 4.17-4.24 (5H, m), 5.17-5.20 (2H, m), 5.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.88 (1H, s).

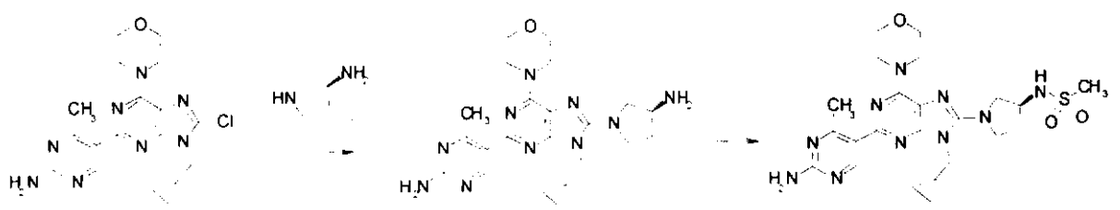
Este compuesto se disolvió en cloroformo (10 ml)-metanol (10 ml) seguido por la adición de ácido metansulfónico (43 µl) con enfriamiento con hielo y después el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar metansulfonato (450 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.40-0.49 (4H, m), 1.26-1.32 (1H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.3, 5.2 Hz), 3.64-3.69 (1H, m), 3.72-3.76 (5H, m), 3.85 (1H, dd, J = 9.7, 6.3 Hz), 4.05-4.14 (7H, m), 7.47 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.10 (1H, brs), 9.03 (1H, s).

260

Ejemplo 73

N-{(3S)-1-[2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]pirrolidin-3-il}metansulfonamida



N-Metil-2-pirrolidona (3 ml) se añadió a 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]-4-metilpirimidin-2-amina (300 mg, 0.75 mmoles) y (3S)-aminopirrolidina (516 mg) y la mezcla resultante se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró bajo presión reducida seguido por la adición de trietilamina (261 µl), cloruro de mesilo (70 µl) se añadió con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió más cloruro de mesilo (25 µl) con enfriamiento con hielo y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se dividió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de

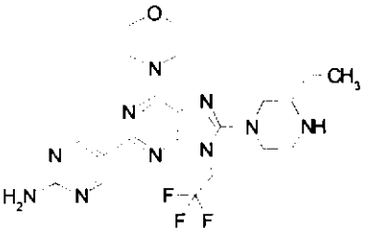
sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (328 mg) como un sólido amarillo pálido.

Este compuesto se disolvió en cloroformo (10 ml)-metanol (10 ml) seguido por la adición de ácido metansulfónico (40 µl) con enfriamiento con hielo y después el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar metansulfonato (370 mg, 79%) como un sólido amarillo.

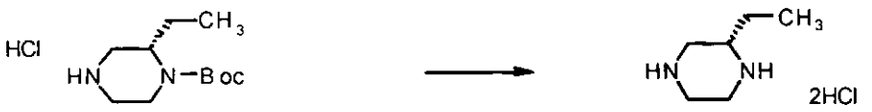
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.40-0.49 (4H, m), 1.26-1.32 (1H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.3, 5.2 Hz), 3.64-3.69 (1H, m), 3.72-3.76 (5H, m), 3.85 (1H, dd, J = 9.7, 6.3 Hz), 4.05-4.14 (7H, m), 7.47 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.06 (1H, brs), 9.03 (1H, s).

Ejemplo 74

5-{8-[(3S)-3-Etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



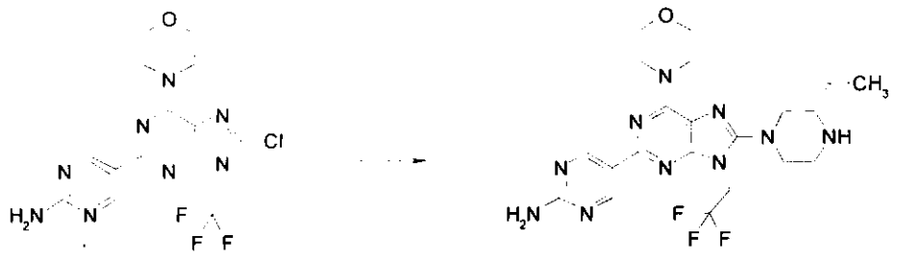
Etapa 1: 2-Clorhidrato de 2-(S)-etilpiperazina



Ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió a 2-(S)-etil-1-*ter*-butoxicarbonilpiperazina (986 mg, 4.27 mmoles)

y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y después se concentró bajo presión reducida, y el solvente se removió de forma azeotrópica con etanol. El sólido resultante se lavó con 2-propanol para dar el compuesto del título (694 mg) como un sólido incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin ser purificado.

Etapa 2: 5-{8-[(3S)-3-Etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



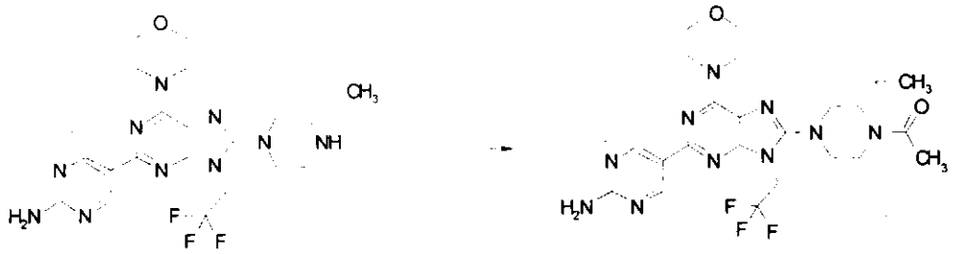
Diisopropiletilamina (1.48 ml, 8.49 mmoles) se añadió a una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (4 ml) de 2-clorhidrato de 2-(S)-etilpiperazina (529 mg, 2.83 mmoles) y 2-(2-aminopirimidin-5-il)-8-cloro-6-(morfolin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina (391 mg, 0.94 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 4 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo

resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 90:10) para dar el compuesto del título (379 mg) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.42-1.50 (2H, m), 2.71 (1H, t, J = 10.86 Hz), 2.80-2.84 (1H, m), 3.05-3.13 (3H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.84-3.88 (4H, m), 4.27-4.30 (4H, m), 4.69 (2H, q, J = 8.38 Hz), 5.21 (2H, brs), 9.24 (2H, brs).

Ejemplo 75

5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Anhídrido acético (0.035 ml, 0.38 mmoles) se añadió por goteo a una solución en cloruro de metileno (6 ml) de 5-{8-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (123 mg, 0.25 mmoles) y trietilamina (0.069 ml, 0.50 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla resultante se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se lavó con salmuera

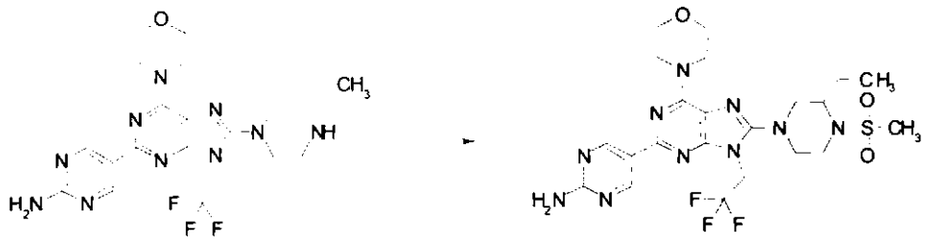
saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloroformo:metanol = 95:5) para dar el compuesto del título (92 mg) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.92-1.00 (3H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.98-3.12 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.51-3.74 (2H, m) 3.84-3.86 (4H, m), 4.28-3.32 (4H, m), 4.64-4.80 (3H, m), 5.21 (2H, brs), 9.23 (2H, s).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 100°C) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.33 Hz), 1.71-1.90 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.81-2.99 (2H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 4.17-4.19 (4H, m), 4.92-5.01 (2H, m), 6.66 (2H, brs), 9.07 (2H, s).

Ejemplo 76

5-{8-[(3S)-3-Etil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



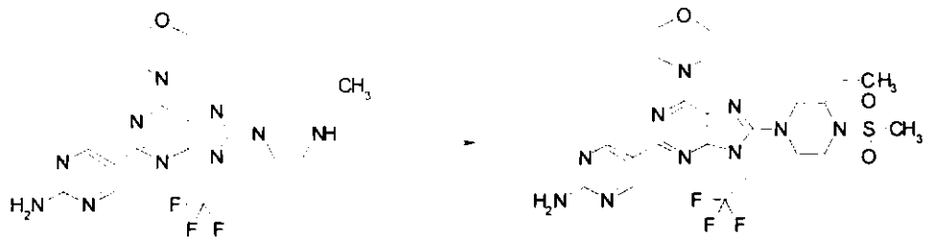
Cloruro de metansulfonilo (0.022 ml, 0.28 mmoles) se añadió por goteo a una solución en cloruro de metileno (6

ml) de 5-{8-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (107 mg, 0.22 mmoles) y trietilamina (0.061 ml, 0.44 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla resultante se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloroformo:metanol = 95:5) para dar el compuesto del título (86 mg) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.81-1.89 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.14 (1H, td, J = 12.21, 3.17 Hz), 3.21-3.26 (3H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.83 (5H, m), 3.96 (1H, t, J = 7.57 Hz), 4.28 (4H, brs), 4.71 (2H, q, J = 8.30 Hz), 5.21 (2H, brs), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 77

(2S)-1-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-etilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-

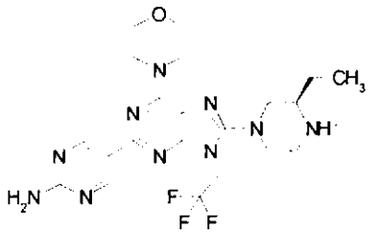
carbodiimida (80 mg, 0.42 mmoles) se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 5-{8-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (136 mg, 0.28 mmoles), trietilamina (0.096 ml, 0.69 mmoles), ácido L-láctico (30 mg, 0.33 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (47 mg, 0.30 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se dividió con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se lavó con água y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloroformo:metanol = 95:10) para dar el compuesto del título (31 mg) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94-1.02 (3H, m), 1.40-1.51 (3H, m), 1.75-2.03 (2H, m), 3.01-3.34 (4H, m), 3.50-3.86 (7H, m), 4.27-4.54 (5H, m), 4.63-4.80 (3H, m), 5.24 (2H, brs), 9.23 (2H, s).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 60°C) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.57 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.59 Hz), 1.69-1.93 (2H, m), 2.72-3.12 (2H, m), 3.28-3.57 (3H, m), 3.68-3.82 (5H, m), 3.96-4.55 (8H, m), 4.79-5.22 (3H, m), 6.84 (2H, s), 9.08 (2H, s).

Ejemplo 78

5-{8-[(3R)-3-Etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

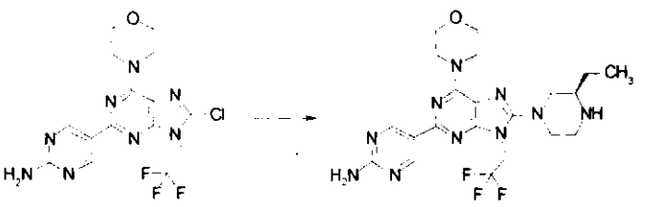


Etapa 1: 2-Clorhidrato de 2-(R)-etilpiperazina



Ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se añadió a 2-(R)-etil-1-*ter*-butoxicarbonilpiperazina (918 mg, 3.66 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y se concentró bajo presión reducida, el solvente se removió de manera azeotrópica con etanol, y el sólido resultante se lavó con 2-propanol para dar el compuesto del título (751 mg) como un sólido incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin ser purificado.

Etapa 2: 5-{8-[(3R)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

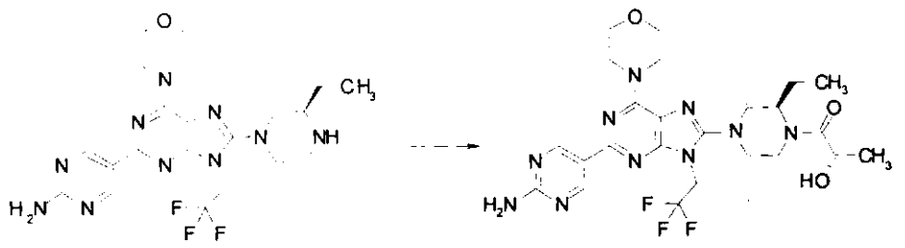


Diisopropiletilamina (1.91 ml, 10.98 mmoles) se añadió a una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (5 ml) de 2-clorhidrato de 2-(R)-etilpiperazina (751 mg) y 2-(2-aminopirimidin-5-il)-8-cloro-6-(morfolin-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina (506 mg, 1.22 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 100°C y se agitó durante 5 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 90:10) para dar el compuesto del título (562 mg) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.45 Hz), 1.42-1.50 (2H, m), 2.71 (1H, t, J = 10.86 Hz), 2.80-2.84 (1H, m), 3.05-3.13 (3H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.86 (4H, m), 4.27-4.30 (4H, m), 4.69 (2H, q, J = 8.38 Hz), 5.21 (2H, brs), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 79

(2S)-1-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-etilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-

carbodiimida (72.4 mg, 0.38 mmoles) se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 5-{8-[(3R)-3-etilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (124 mg, 0.25 mmoles), trietilamina (0.087 ml, 0.63 mmoles), ácido L-láctico (27.2 mg,0.30 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (42.6 mg, 0.28 mmoles), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas seguida por la adición de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (72.4 mg, 0.38 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 8 horas. La mezcla resultante se dividió con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloroformo:metanol = 90:10) para dar el compuesto del título (38.9 mg) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89-1.02 (3H, m), 1.40-1.51 (3H, m), 1.49-1.69 (2H, m), 3.17-3.31 (4H, m), 3.61-3.89 (7H, m), 4.25-4.38 (4H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 4.67-4.79 (3H, m), 5.19 (2H, s), 9.23 (2H, s).

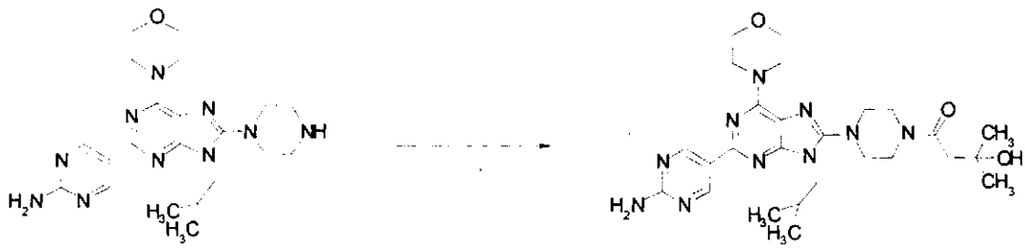
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 60°C) δ: 0.81-0.83 (3H, m), 1.18-1.23 (3H, m), 1.62-1.93 (2H, m), 2.66-3.17 (3H, m), 3.36-3.49 (3H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.89-4.31 (4H, m), 4.48-4.74 (3H,

220

m), 4.95-5.08 (2H, m), 6.87 (2H, s), 9.08 (2H, s).

Ejemplo 80

4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-2-metil-4-oxobutan-2-ol



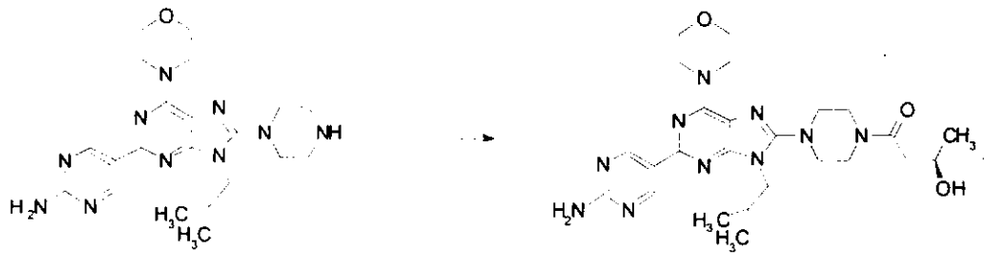
5-(9-Isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (150 mg, 0.33 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (128 mg, 0.67 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0.33 mmoles), y ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico (79 mg, 0.67 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (120 mg, 67%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.32 (6H, s), 2.46-2.50 (3H, m), 3.22-3.27 (4H, m), 3.66-3.67 (2H, m), 3.82-3.87 (6H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.28 (4H, brs), 4.99 (1H, s), 5.23 (2H, s),

9.24 (2H, s).

Ejemplo 81

(2R)-4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol



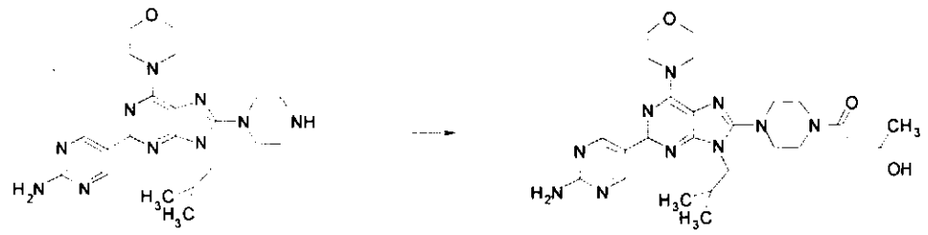
5-(9-Isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (150 mg, 0.33 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (128 mg, 0.67 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0.33 mmoles) y ácido (R)-3-hidroxibutírico (70 mg, 0.67 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (62 mg, 36%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.59Hz), 1.26 (3H, d, J = 6.35Hz), 2.34-2.57 (3H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 3.61-3.67 (2H, m), 3.74-3.88 (6H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.32Hz), 4.21-4.33 (5H, m), 5.24 (2H, s), 9.24 (2H, s).

272

Ejemplo 82

(2S)-4-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol

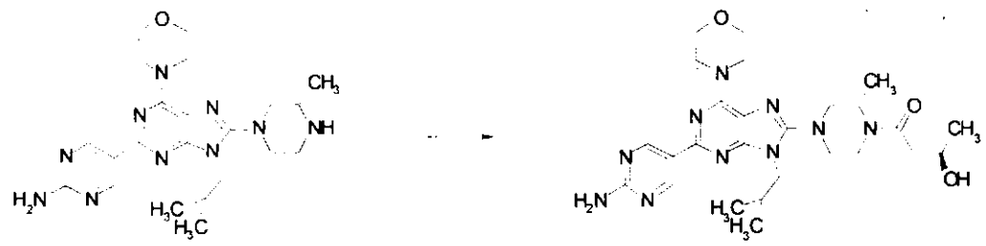


5-(9-Isobutil-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il)pirimidin-2-amina (150 mg, 0.33 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (128 mg, 0.67 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0.33 mmoles) y ácido (S)-3-hidroxibutírico (70 mg, 0.67 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (97 mg, 56%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.35-2.56 (3H, m), 3.21 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.26 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.64 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.81-3.85 (6H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.25-4.28 (5H, m), 5.22 (2H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 83

(2R)-4-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol



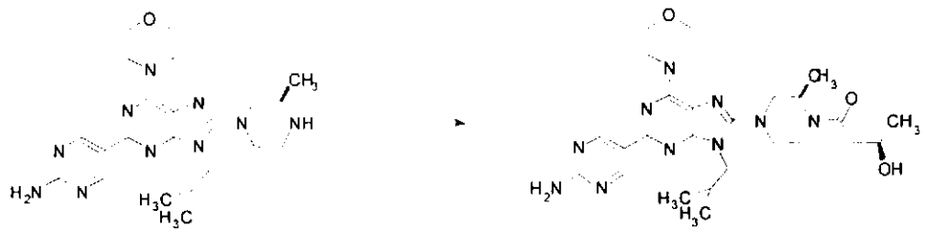
5-{9-Isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (150 mg, 0.33 mmoles), diciclohexilcarbodiimida (103 mg, 0.5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0.33 mmoles) y ácido (R)-3-hidroxibutírico (70 mg, 0.67 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (50 mg, 28%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90 (6H, t, J = 6.6 Hz), 1.24-1.27 (3H, m), 1.39 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.47 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 2.27-2.57 (4H, m), 3.01-3.15 (3H, m), 3.29 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.42 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.69-3.71 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.67 (2H, s), 9.22

(2H, s).

Ejemplo 84

(2R)-4-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol



5-{9-Isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (150 mg, 0.33 mmoles), diciclohexilcarbodiimida (103 mg, 0.5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0.33 mmoles) y ácido (R)-3-hidroxibutírico (70 mg, 0.67 mmoles) fueron disueltos en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (90 mg, 50%) como un sólido blanco.

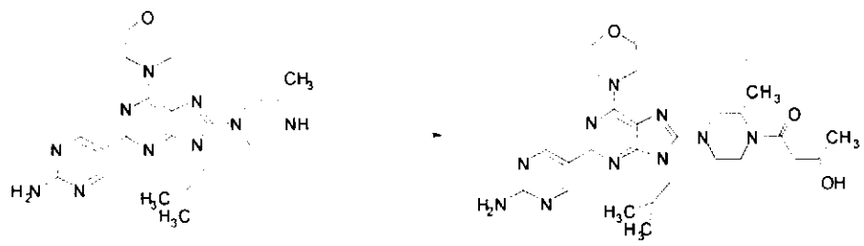
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90 (6H, t, J = 6.6 Hz), 1.24-1.27 (3H, m), 1.40 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.48 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 2.32-2.64 (4H, m), 2.96-3.20 (3H, m), 3.27 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.42 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.69-3.71 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m),

275

4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.64 (2H, s), 9.22 (2H, s).

Ejemplo 85

(2S)-4-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol



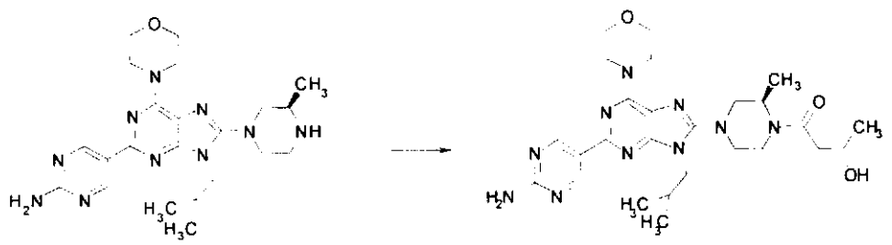
5-{9-Isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (230 mg, 0.5 mmoles), diciclohexilcarbodiimida (160 mg, 0.77 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0.51 mmoles) y ácido (S)-3-hidroxibutírico (107 mg, 1.0 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (131 mg, 48%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90 (6H, t, J = 6.6 Hz), 1.24-1.27 (3H, m), 1.40 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.48 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 2.28-2.64 (4H, m), 3.01-3.15 (3H, m), 3.27 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.42 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.54-3.56 (0.5H, m),

3.72-3.74 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.49 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 86

(2S)-4-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-4-oxobutan-2-ol



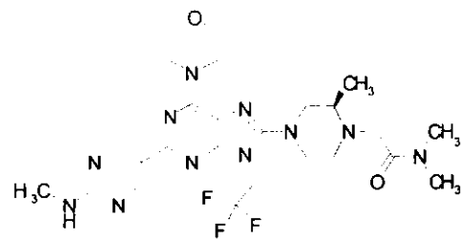
5-{9-Isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (230 mg, 0.5 mmoles), diciclohexilcarbodiimida (160 mg, 0.77 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0.51 mmoles) y ácido (S)-3-hidroxibutírico (107 mg, 1.0 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: NOMURA Develosil Combi-RP-5; fase móvil, acetonitrilo/agua/ácido fórmico) para dar el compuesto del título (167 mg, 61%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90 (6H, t, J = 6.6 Hz), 1.24-1.27 (3H, m), 1.39 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.47 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 2.27-2.57 (4H, m), 2.96-3.20 (3H, m), 3.29 (1H, d, J

= 12.2 Hz), 3.42 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.71-3.74 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.50 (2H, s), 9.22 (2H, s).

Ejemplo 87

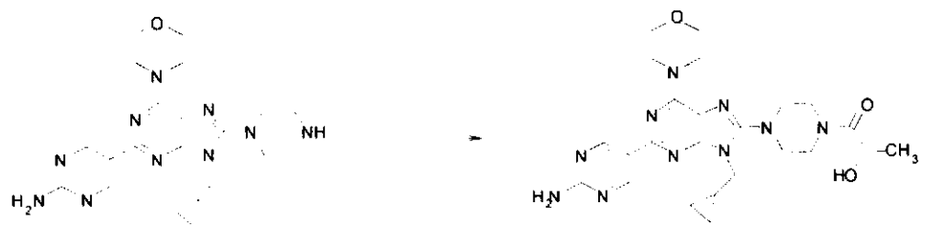
N,N-Dimetil-2-[(2R)-2-metil-4-{2-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il}piperazin-1-il]acetamida



^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.16 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.76 (1H, s), 2.92-2.94 (3H, m), 2.97 (3H, s), 3.08 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.13 (3H, s), 3.18-3.25 (4H, m), 3.63 (0.5H, s), 3.67 (0.5H, s), 3.84 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.27 (4H, brs), 4.64-4.71 (2H, m), 5.30-5.31 (1H, m), 9.25 (2H, s).

Ejemplo 88

(2S)-1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Ácido L-láctico (25.2 µl, 0.29 mmoles), 1-

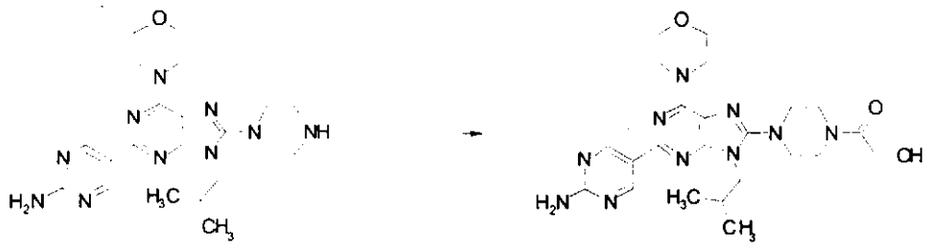
hidroxibenzotriazol monohidratado (36.7 mg, 0.24 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (68.8 mg, 0.36 mmoles) y trietilamina (50.1 µl, 0.36 mmoles) se añadieron a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-[9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (104.5 mg, 0.24 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 17 horas y después la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (80.1 mg, 66%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.50-0.59 (4H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.87 Hz), 1.93-2.11 (1H, m), 3.24-3.37 (4H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.81-3.93 (6H, m), 3.98 (2H, d, J = 7.45 Hz), 4.22-4.33 (4H, brm), 4.49-4.57 (1H, m), 5.50 (2H, s), 9.23 (2H, s).

229

Ejemplo 89

2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-2-oxoetanol



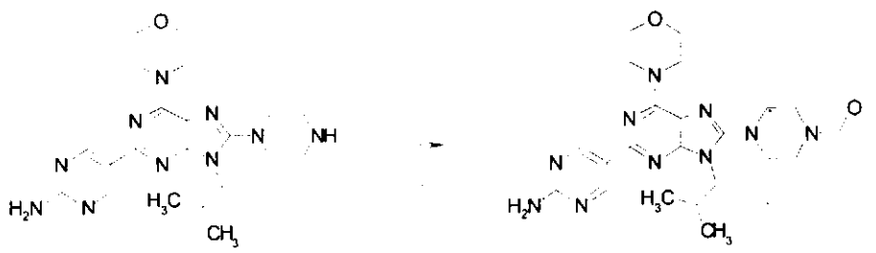
1-Hidroxibenzotriazol monohidratado (37.9 mg, 0.25 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (71.2 mg, 0.37 mmoles) y trietilamina (51.7 µl, 0.37 mmoles) se añadieron a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-[9-(isobutil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (108.5 mg, 0.25 mmoles) y ácido glicólico (22.6 mg, 0.30 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 21 horas y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (89.2 mg, 73%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.88 Hz), 2.41-

2.53 (1H, m), 3.21-3.32 (4H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 3.82-3.89 (6H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.34 Hz), 4.20-4.33 (6H, m), 5.38 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 90

4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-carboaldehído

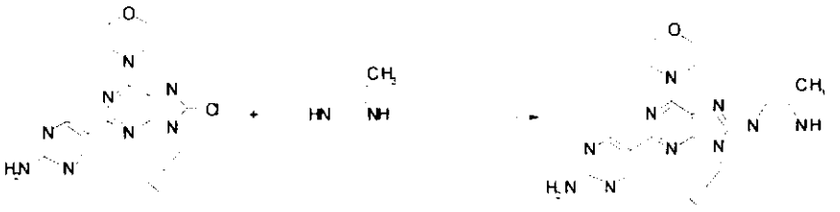


5-[9-(Isobutil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (129.8 mg, 0.30 mmoles) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (7.0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (48.4 mg, 0.30 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 75 minutos. Se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se vertió en solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con cloruro de metileno-metanol (10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 49:1 a 32:1) para dar el compuesto del título (103.4 mg, 75%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.88 Hz), 2.42-2.54 (1H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.34 Hz), 4.20-4.35 (4H, brm), 5.32 (2H, s), 8.13 (1H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 91

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



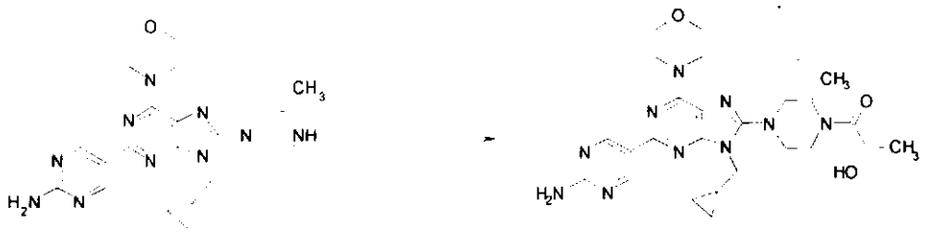
Una suspensión en sulfóxido de dimetilo (5 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (476.1 mg, 1.23 mmoles) y (2S)-2-metilpiperazina (616.4 mg, 6.15 mmoles) se calentó a 100°C para disolverse y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 18.5 horas. Se añadió (2S)-2-metilpiperazina (123.3 mg, 1.23 mmoles) y la mezcla resultante se agitó más a 85°C durante 5.5 horas, se dejó reposar hasta enfriar, se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 32:1 a 9:1) para dar el compuesto del título (516.0 mg, 93%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.48-0.57 (4H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.87 Hz), 1.31-1.41 (1H, m), 2.71 (1H, t, J = 11.17 Hz), 2.98-3.15 (4H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 3.90-4.02 (2H, m), 4.18-4.41 (4H, brm), 5.60 (2H, brs), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 92

(2S)-1-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Ácido L-láctico (27.1 µl, 0.31 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (39.3 mg, 0.26 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73.8 mg, 0.38 mmoles) y trietilamina (53.6 µl, 0.38 mmoles) se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (115.6 mg, 0.26 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas seguida por la adición de ácido L-

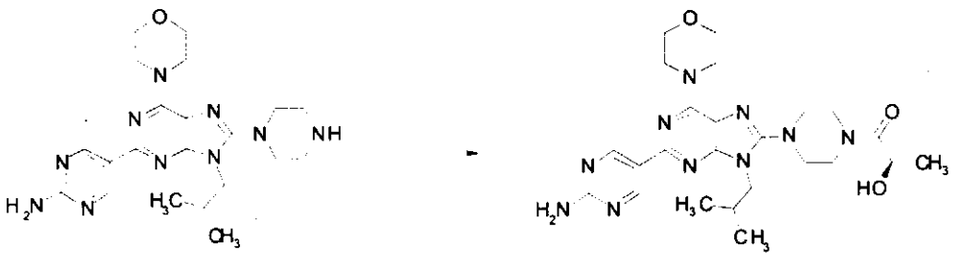
láctico (27.1 µl, 0.31 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73.8 mg, 0.38 mmoles) y trietilamina (53.6 µl, 0.38 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días. Se añadieron más ácido L-láctico (27.1 µl, 0.31 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73.8 mg, 0.38 mmoles), y trietilamina (53.6 µl, 0.38 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante 2 días, y después la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (doble revelado con cloruro de metileno:metanol = 15:1) para dar el compuesto del título (89.7 mg, 67%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 0.45-0.53 (4H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.41 Hz), 1.30-1.44 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.02 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.06-4.26 (5H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.56-4.67 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 6.70 (2H, s), 9.06 (2H, s).

284

Ejemplo 93

(2R)-1-{4-[2-(2-aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]piperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Ácido D-láctico (26.3 mg, 0.29 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (37.2 mg, 0.24 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (69.8 mg, 0.36 mmoles), y trietilamina (50.8 µl, 0.36 mmoles) se añadieron a una suspensión en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-[9-(isobutil)-6-morfolin-4-il-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (106.5 mg, 0.24 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 días y después la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (89.9 mg, 73%) como un sólido amarillo pálido.

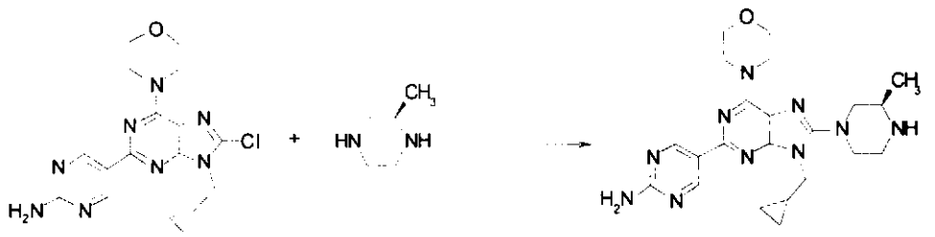
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.87 Hz), 1.39

285

(3H, d, J = 6.87 Hz), 2.42-2.53 (1H, m), 3.19-3.34 (4H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.79-3.98 (9H, m), 4.21-4.34 (4H, brm), 4.47-4.57 (1H, m), 5.46 (2H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 94

5-{9-(Ciclopropilmetil)-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



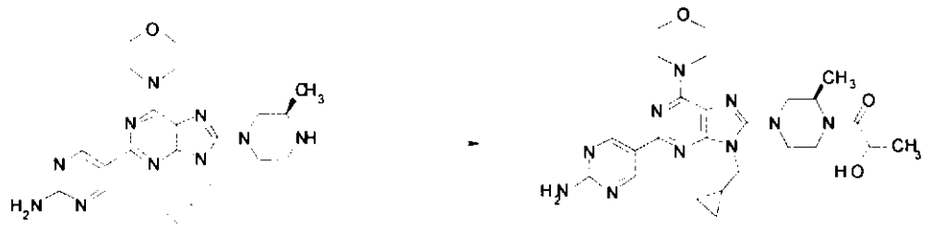
Una suspensión en sulfóxido de dimetilo (5 ml) de 5-[8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (502.6 mg, 1.30 mmoles) y (2R)-2-metilpiperazina (650.7 mg, 6.50 mmoles) se calentó hasta disolver a 100°C y luego la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 18.5 horas. Se añadió (2R)-2-metilpiperazina (130.1 mg, 1.30 mmoles) y la mezcla resultante se agitó más a 85°C durante 5.5 horas y después se dejó reposar hasta enfriar, se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 32:1 a 9:1) para dar el

compuesto del título (556.6 mg, 95%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.48-0.57 (4H, m), 1.11-1.17 (3H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 2.70 (1H, t, J = 11.17 Hz), 2.97-3.14 (4H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 3.89-4.02 (2H, m), 4.17-4.40 (4H, m), 5.37-5.59 (2H, brm), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 95

(2S)-1-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Ácido L-láctico (26.8 µl, 0.30 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (38.9 mg, 0.25 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73.0 mg, 0.38 mmoles), y trietilamina (53.0 µl, 0.38 mmoles) se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (114.3 mg, 0.25 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas seguida por la adición de ácido L-láctico (26.8 µl, 0.30 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73.0 mg, 0.38 mmoles) y

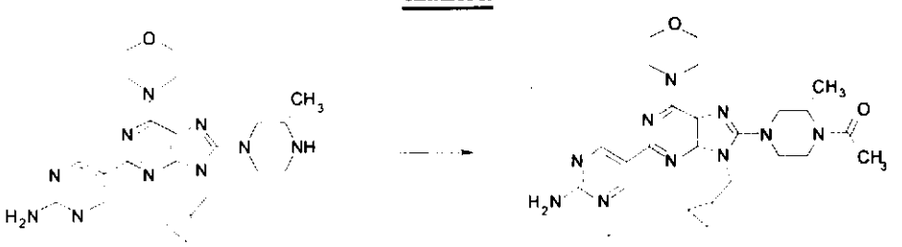
287

trietilamina (53.0 µl, 0.38 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días. Se añadieron más ácido L-láctico (26.8 µl, 0.30 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (73.0 mg, 0.38 mmoles) y trietilamina (53.0 µl, 0.38 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante 2 días, y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (54.3 mg, 41%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 0.45-0.53 (4H, m), 1.19-1.50 (7H, m), 2.83-2.99 (1H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.26-3.47 (2H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.02 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.11-4.26 (5H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 4.52-4.73 (2H, brm), 6.70 (2H, s), 9.06 (2H, s).

Ejemplo 96

5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

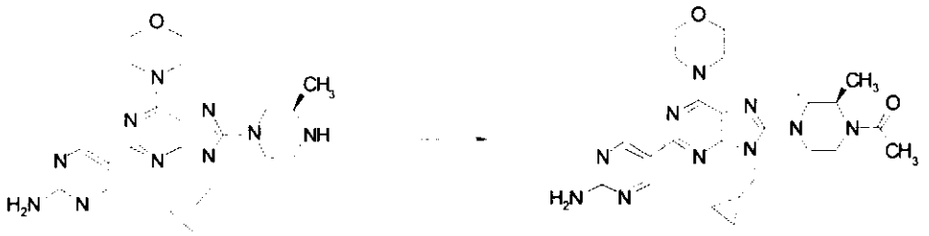


Trietilamina (80.3 µl, 0.58 mmoles) se añadió a una solución en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (108.1 mg, 0.24 mmoles) a temperatura ambiente seguida por la adición de anhídrido acético (27.2 µl, 0.29 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 49:1 a 19:1) para dar el compuesto del título (115.8 mg, 98%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.47-0.62 (4H, m), 1.31-1.53 (4H, m), 2.12-2.20 (3H, m), 2.91-3.28 (2.5H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.57-3.77 (1H, m), 3.81-3.89 (4H, m), 3.89-4.10 (2H, m), 4.11-4.21 (0.5H, m), 4.21-4.35 (4H, m), 4.52-4.64 (0.5H, m), 4.87-5.00 (0.5H, m), 5.48 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 97

5-{8-[(3R)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



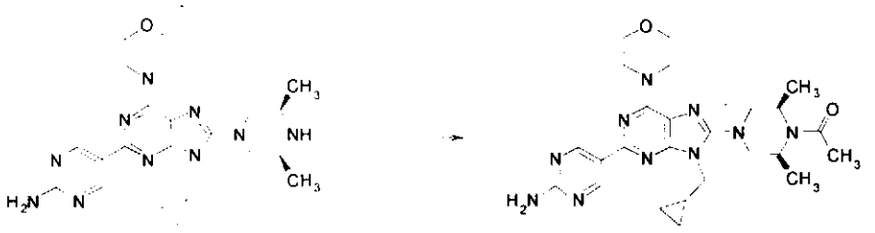
Trietilamina (77.3 µl, 0.55 mmoles) se añadió a una solución en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (104.1 mg, 0.23 mmoles) a temperatura ambiente seguida por la adición de anhídrido acético (26.2 µl, 0.28 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 95 minutos y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 32:1 a 16:1) para dar el compuesto del título (114.3 mg, 100%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.49-0.60 (4H, m), 1.31-1.51 (4H, m), 2.11-2.20 (3H, m), 2.91-3.28 (2.5H, m), 3.29-3.39 (1H,

m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.58-3.77 (1H, m), 3.81-3.89 (4H, m), 3.89-4.10 (2H, m), 4.10-4.20 (0.5H, m), 4.21-4.36 (4H, m), 4.53-4.63 (0.5H, m), 4.89-4.99 (0.5H, m), 5.42 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 98

5-{8-[4-Acetil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



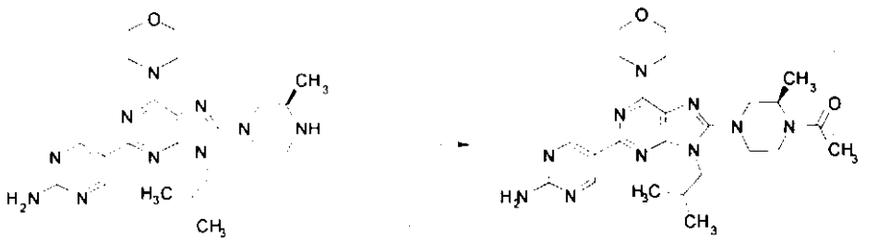
Trietilamina (73.7 µl, 0.53 mmoles) se añadió a una solución de cloruro de metileno (10 ml)-dimetilformamida (1.5 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (102.3 mg, 0.22 mmoles) a temperatura ambiente seguida por la adición de anhídrido acético (24.9 µl, 0.26 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días seguida por la adición de anhídrido acético (6.2 µl, 0.07 mmoles) y la mezcla resultante se agitó más durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1) y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (107.7 mg, 97%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.50-0.60 (4H, m), 1.33-1.60 (7H, m), 2.18 (3H, s), 2.93-3.26 (2H, brm), 3.33-3.43 (2H, m), 3.77-3.93 (4H, m), 3.97-4.18 (3H, brm), 4.19-4.37 (4H, brm), 4.59-4.97 (1H, brm), 5.31 (2H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 99

5-{8-[(3R)-4-Acetil-3-metilkpiperazin-1-il]-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



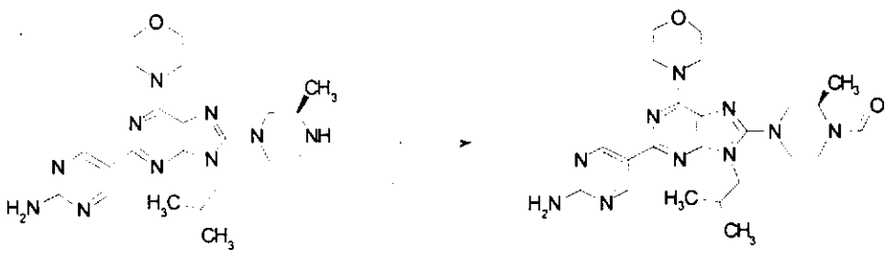
Trietilamina (79.9 µl, 0.57 mmoles) se añadió a una solución en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-{9-isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (108.1 mg, 0.24 mmoles) a temperatura ambiente seguida por la adición de anhídrido acético (27.1 µl, 0.29 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-

metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (110.9 mg, 94%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.84-0.95 (6H, m), 1.33-1.52 (3H, m), 2.10-2.20 (3H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.89-3.34 (3.5H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.56-3.76 (1H, m), 3.80-4.01 (6H, m), 4.10-4.20 (0.5H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 4.52-4.62 (0.5H, m), 4.88-4.98 (0.5H, m), 5.40 (2H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 100

(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-carboaldehído



5-{9-Isobutil-8-[(3R)-3-metilkpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (109.5 mg, 0.24 mmoles) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (7.0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (39.6 mg, 0.24 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante

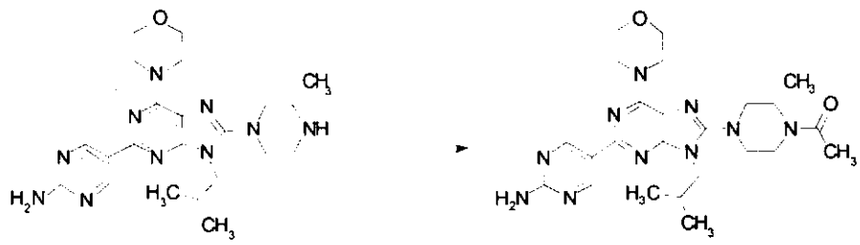
293

70 minutos. Se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (107.9 mg, 93%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86-0.95 (6H, m), 1.44 (1.5H, d, J = 6.88 Hz), 1.51 (1.5H, d, J = 6.88 Hz), 2.40-2.55 (1H, m), 2.97-3.12 (1.5H, m), 3.18-3.55 (4H, m), 3.59-3.69 (0.5H, m), 3.82-4.00 (6H, m), 4.16-4.37 (4.5H, m), 4.66-4.83 (0.5H, m), 5.39 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 101

5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



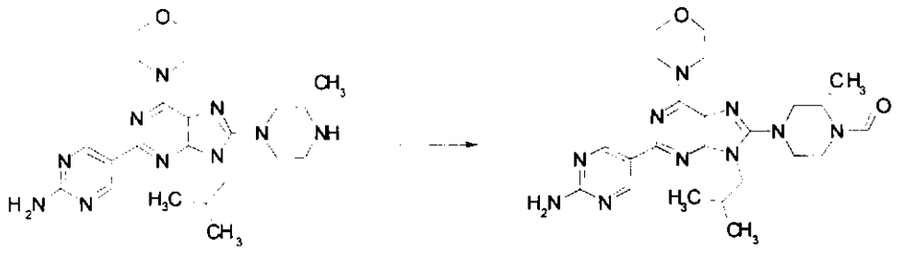
Trietilamina (86.3 µl, 0.62 mmoles) se añadió a una solución en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-{9-isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (116.8 mg, 0.26 mmoles) a temperatura

ambiente seguida por la adición de anhídrido acético (29.2 µl, 0.31 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (107.1 mg, 84%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.87 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.87 Hz), 2.03 (3H, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.94-4.07 (3H, m), 4.15-4.20 (4H, m), 4.42-4.53 (1H, m), 6.38 (2H, s), 9.05 (2H, s).

Ejemplo 102

(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-carboaldehído



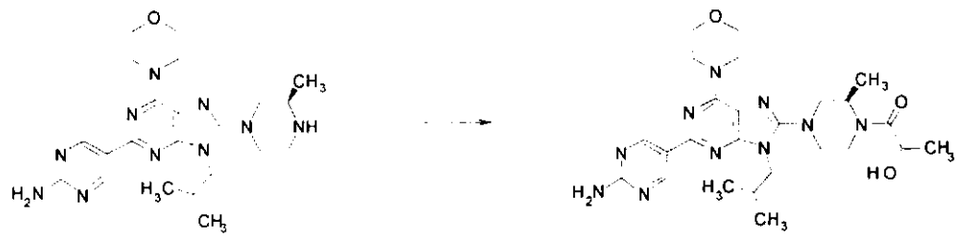
5-{9-Isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-

6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (123.4 mg, 0.27 mmoles) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (7.0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxaldehído (44.6 mg, 0.27 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 35 minutos. Se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se vertió después en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (98.3 mg, 75%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.87-0.93 (6H, m), 1.44 (1.5H, d, J = 6.87 Hz), 1.51 (1.5H, d, J = 6.87 Hz), 2.42-2.52 (1H, m), 2.98-3.11 (1.5H, m), 3.19-3.55 (4H, m), 3.60-3.68 (0.5H, m), 3.82-4.00 (6H, m), 4.17-4.33 (4.5H, m), 4.69-4.81 (0.5H, m), 5.42 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 103

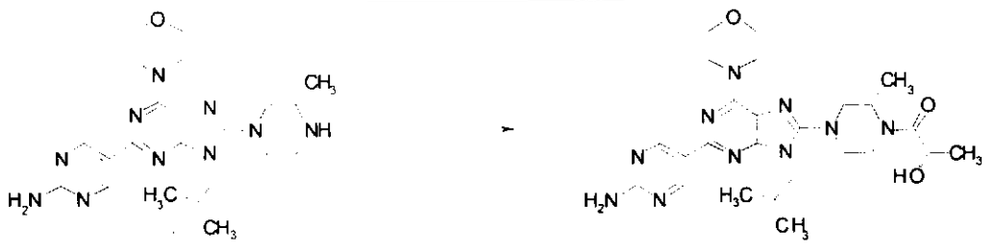
(2S)-1-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Ácido L-láctico (25.9 µl, 0.29 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (37.6 mg, 0.25 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (70.5 mg, 0.37 mmoles) y trietilamina (51.3 µl, 0.37 mmoles) se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) de 5-{9-isobutil-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (111.0 mg, 0.25 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 días seguida por la adición de ácido L-láctico (25.9 µl, 0.29 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (70.5 mg, 0.37 mmoles) y trietilamina (51.3 µl, 0.37 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 25 horas y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en

Ejemplo 104

(2S)-1-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



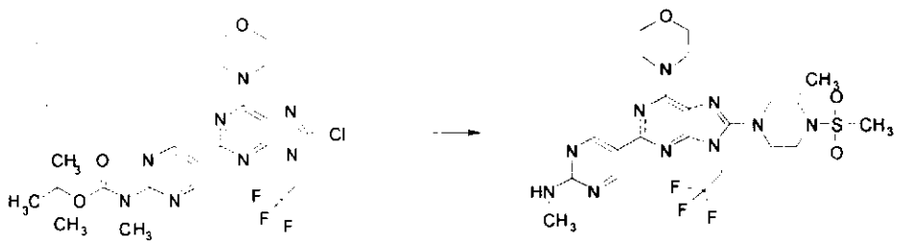
Ácido L-láctico (29.6 µl, 0.34 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (43.0 mg, 0.28 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (80.8 mg, 0.42 mmoles) y trietilamina (58.8 µl, 0.42 mmoles) se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (3.0 ml) de 5-{9-isobutil-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (127.2 mg, 0.28 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 día seguida por la adición de ácido L-láctico (29.6 µl, 0.34 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (80.8 mg, 0.42 mmoles), trietilamina (58.8 µl, 0.42 mmoles), y cloruro de metileno (3.0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 día y después la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y

el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (77.9 mg, 53%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.87 Hz), 1.26 (3H, d, J = 6.41 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.41 Hz), 2.35-2.47 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 3.97 (2H, d, J = 7.33 Hz), 4.08-4.20 (5H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.48-4.55 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 6.38 (2H, s), 9.05 (2H, s).

Ejemplo 105

N-Metil-5-{8-[(3S)-3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo (153 mg, 0.29 mmoles) y (S)-2-metilpiperazina (145 mg, 1.45 mmoles) se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice por vaporización (cloroformo:metanol = 19:1).

Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, cloruro de metansulfonilo (45 µl, 0.58 mmoles), y trietilamina (88 µl, 0.64 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa (hexano:acetato de etilo = 1:2).

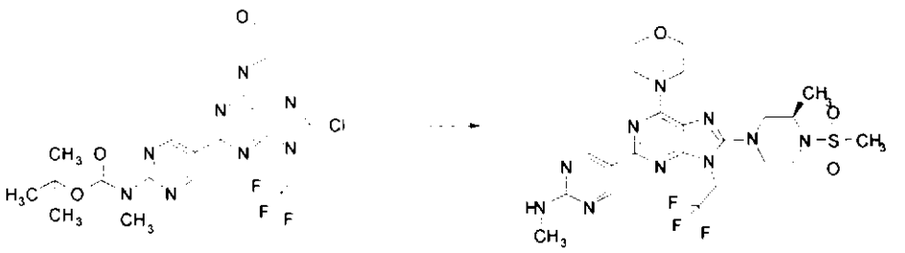
Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo resultante y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo cloroformo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 19:1) para dar un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (94 mg, 57%) como un polvo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.94 (3H, s), 3.07-3.10 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.82-3.87 (4H, m),

4.21-4.32 (5H, m), 4.71 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.26-5.33 (1H, m), 9.25 (2H, s).

Ejemplo 106

N-Metil-5-{8-[(3R)-3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo (154 mg, 0.29 mmoles) y (R)-2-metilpiperazina (145 mg, 1.46 mmoles) se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloroformo:metanol = 9:1).

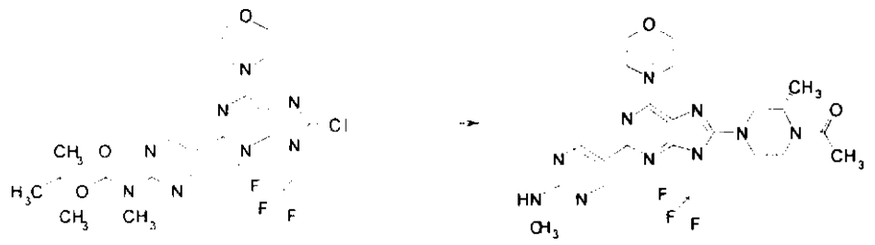
Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, cloruro de metansulfonilo (45 µl, 0.58 mmoles), y trietilamina (89 µl, 0.64 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloroformo:metanol = 97:3).

Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo resultante y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadió a la solución una solución acuosa de carbonato ácido de sodio saturada y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por gel de sílice por vaporización (5% de metanol:cloruro de metileno) para obtener un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (94 mg, 57%) como un polvo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.94 (3H, s), 3.07-3.10 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 4.21-4.32 (5H, m), 4.71 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.26-5.33 (1H, m), 9.25 (2H, s).

Ejemplo 107

5-{8-[(3S)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}-N-metilpirimidin-2-amina



Una solución en N-metil-2-pirrolidinona (2 ml) de

{5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo (152 mg, 0.29 mmoles) y (S)-2-metilpiperazina (144 mg, 1.44 mmoles) se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (10% de metanol:cloroformo).

Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, anhídrido acético (54 µl, 0.57 mmoles) y trietilamina (80 µl, 0.57 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (3% de metanol:cloroformo).

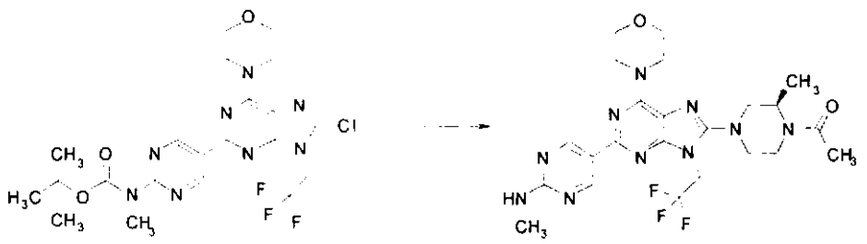
Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo resultante y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo cloroformo y solución acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 95:5) para dar un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó

para dar el compuesto del título (77 mg, 50%) como un polvo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 1.30 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.03 (3H, s), 2.89-2.98 (4H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.26-3.37 (2H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.15-4.20 (4H, m), 4.47 (1H, brs), 4.88-5.02 (2H, m), 6.88 (1H, brs), 9.09 (2H, s).

Ejemplo 108

5-{8-[(3R)-4-Acetil-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}-N-metilpirimidin-2-amina



Una solución en N-metil-2-pirrolidinona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo (154 mg, 0.29 mmoles) y (R)-2-metilpiperazina (145 mg, 1.46 mmoles) se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloroformo:metanol = 95:5).

Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, anhídrido acético (55 µl, 0.58 mmoles), y trietilamina (89 µl, 0.64 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró bajo presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloroformo:metanol = 95:5).

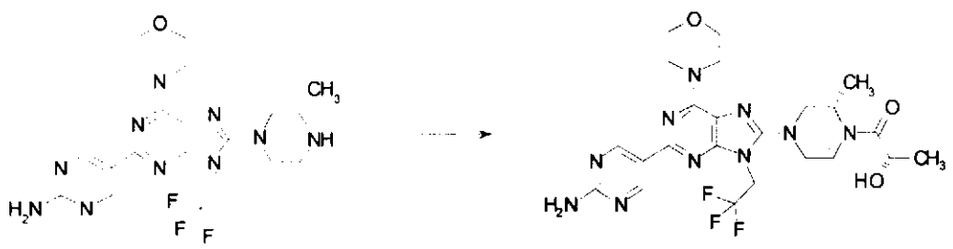
Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo resultante y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo cloroformo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con el sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 95:5) para dar un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (90 mg, 58%) como un polvo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.03 (3H, s), 2.89-2.98 (4H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.47 (1H, brs), 4.89-5.02 (2H, m), 6.88 (1H, brs), 9.09 (2H, s).

306

Ejemplo 109

(2S)-1-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



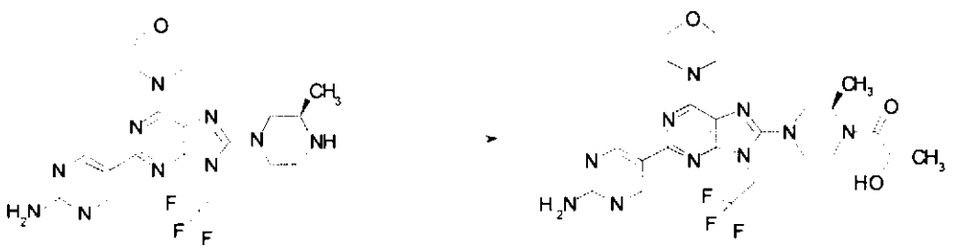
Ácido L-láctico (48.7 µl, 0.55 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (42.5 mg, 0.28 mmoles), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (106.3 mg, 0.55 mmoles), y trietilamina (77.3 µl, 0.55 mmoles) se añadieron a una solución mezcla de cloruro de metileno (3.0 ml)-N,N-dimetilformamida de 5-{8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (132.7 mg, 0.28 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 días seguida por la adición de ácido L-láctico (48.7 µl, 0.55 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (106.3 mg, 0.55 mmoles) y trietilamina (77.3 µl, 0.55 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 día y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró

bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de silice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (72.4 mg, 47%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 1.26 (3H, d, J = 5.95 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.41 Hz), 2.89-2.99 (1H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 3.26-3.49 (3H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.09-4.21 (5H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 4.89-5.04 (2H, m), 6.44 (2H, s), 9.06 (2H, s).

Ejemplo 110

(2S)-1-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



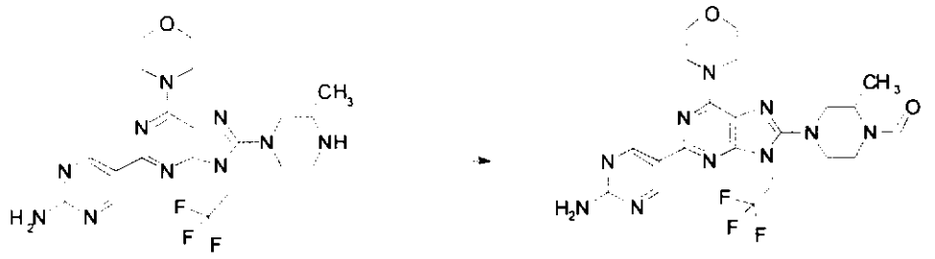
Ácido L-láctico (48.2 µl, 0.55 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (42.0 mg, 0.27 mmoles), clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (105.1 mg, 0.55 mmoles), y trietilamina (76.4 µl, 0.55 mmoles) se añadieron a una solución de mezcla de cloruro de metileno (3.0 ml)-N,N-dimetilformamida (3.0 ml) de 5{8-[(3R)-3-

metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (131.1 mg, 0.27 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 días seguida por la adición de ácido L-láctico (48.2 µl, 0.55 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (105.1 mg, 0.55 mmoles) y trietilamina (76.4 µl, 0.55 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 día y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (53.9 mg, 36%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 1.24 (3H, d, J = 5.95 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.87 Hz), 2.90-3.01 (1H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.27-3.50 (3H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 4.89-5.04 (2H, m), 6.44 (2H, s), 9.06 (2H, s).

Ejemplo 111

(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-carbaldehído



5-{8-[(3S)-3-Metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (107.1 mg, 0.22 mmoles) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (5.0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxaldehído (36.6 mg, 0.22 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (100.2 mg, 88%) como un sólido amarillo pálido.

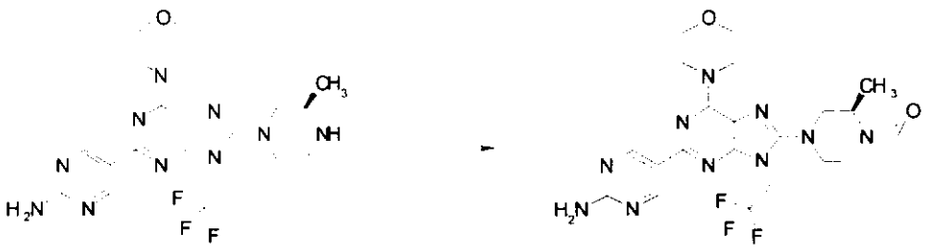
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.43 (1.5H, d, J = 6.87 Hz), 1.51 (1.5H, d, J = 6.87 Hz), 3.01-3.31 (3.5H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.47-3.55 (0.5H, m), 3.61-3.69 (0.5H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 3.91-3.98 (0.5H, m), 4.17-4.36 (4.5H, m), 4.66-4.83

JP

(2.5H, m), 5.30 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 112

(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-carboaldehído



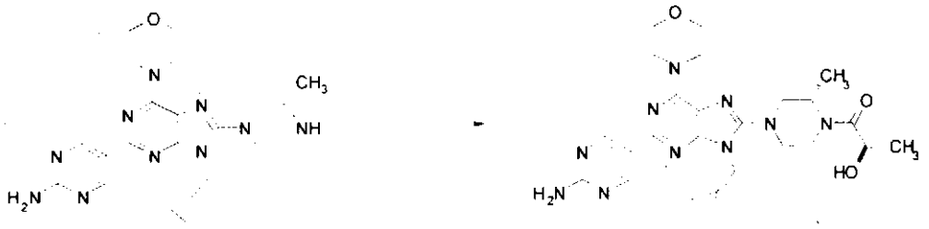
5-{8-[(3R)-3-Metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (101.9 mg, 0.21 mmoles) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (5.0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxialdehído (34.8 mg, 0.21 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 105 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (96.8 mg, 90%) como un sólido amarillo pálido.

711

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.43 (1.5H, d, J = 6.87 Hz), 1.51 (1.5H, d, J = 6.87 Hz), 3.01-3.31 (3.5H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.48-3.55 (0.5H, m), 3.61-3.69 (0.5H, m), 3.83-3.87 (4H, m), 3.91-3.98 (0.5H, m), 4.17-4.35 (4.5H, m), 4.66-4.82 (2.5H, m), 5.30 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 113

(2R)-1-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



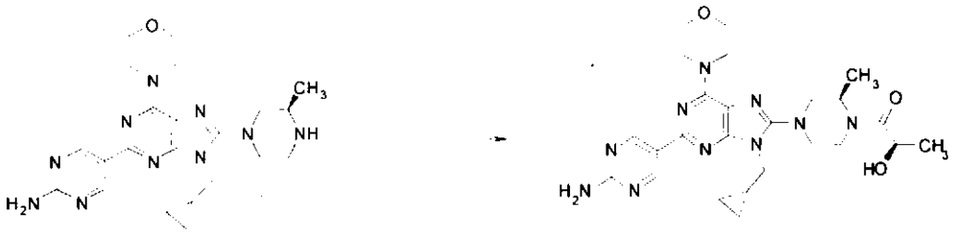
1-Hidroxibenzotriazol (31.3 mg, 0.23 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (71.6 mg, 0.35 mmoles) y trietilamina (64.5 µl, 0.46 mmoles) se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (3.0 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (115.6 mg, 0.26 mmoles) y ácido D-láctico (25.3 mg, 0.28 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18.5 horas seguida por la adición de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (71.6 mg, 0.35 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro

de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (68.7 mg, 57%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 0.44-0.55 (4H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.41 Hz), 1.31-1.43 (4H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.32-3.43 (2H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 4.03 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.06-4.15 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 4.54-4.64 (1H, m), 6.39 (2H, s), 9.05 (2H, s).

Ejemplo 114

(2R)-1-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-morfolin-4-il-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



1-Hidroxibenzotriazol (33.2 mg, 0.25 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (76.1 mg, 0.37 mmoles),

313

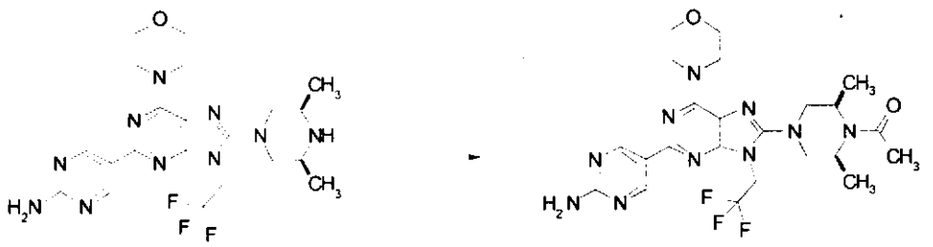
y trietilamina (102.8 µl, 0.75 mmoles) se añadieron a una solución mezclada en N,N-dimetilformamida (3.0 ml)-cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-{9-(ciclopropilmetil)-8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (110.8 mg, 0.25 mmoles) y ácido D-láctico (26.9 mg, 0.30 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18.5 horas seguida por la adición de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (76.1 mg, 0.37 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 48°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (98.1 mg, 76%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 0.43-0.55 (4H, m), 1.26 (3H, d, J = 6.41 Hz), 1.31-1.44 (4H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.00-4.06 (2H, m), 4.08-4.21 (5H, m), 4.39-4.65 (3H, m), 6.39 (2H, s), 9.05 (2H, s).

314

Ejemplo 115

5-[8-(4-Acetil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



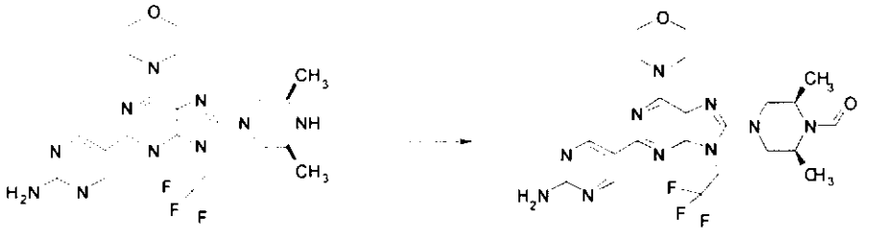
Trietilamina (73.8 µl, 0.53 mmoles) se añadió a una solución en cloruro de metileno (9.0 ml) de 5-[8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (108.7 mg, 0.22 mmoles) a temperatura ambiente seguida por la adición de anhídrido acético (25.0 µl, 0.26 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días seguida por la adición de anhídrido acético (8.3 µl, 0.09 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1 día. Se añadió más anhídrido acético (4.2 µl, 0.04 mmoles) a la mezcla resultante, y la mezcla resultante se agitó durante 1 día y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el

compuesto del título (109.8 mg, 93%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (6H, brs), 2.18 (3H, s), 3.05-3.31 (4H, m), 3.81-3.89 (4H, m), 4.14-4.41 (5H, m), 4.68-4.89 (3H, m), 5.30 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 116

4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboaldehído



5-[8-(*cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (101.7 mg, 0.21 mmoles) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (5.0 ml) de 1H-benzotriazol-1-carboxaldehído (33.8 mg, 0.21 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 día. Se añadió 1H-benzotriazol-1-carboxaldehído (5.1 mg, 0.03 mmoles), la mezcla resultante se agitó más durante 1 día, y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el

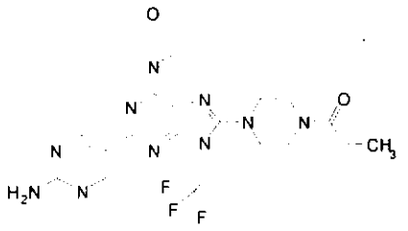
316

filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (98.0 mg, 91%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, d, J = 6.87 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.87 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 12.31, 4.30 Hz), 3.19-3.32 (3H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.20-4.36 (4H, brm), 4.62-4.70 (1H, m), 4.70-4.86 (2H, m), 5.25 (2H, s), 8.15 (1H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 117

5-[6-Morfolin-4-il-8-(4-propionilpiperazin-1-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



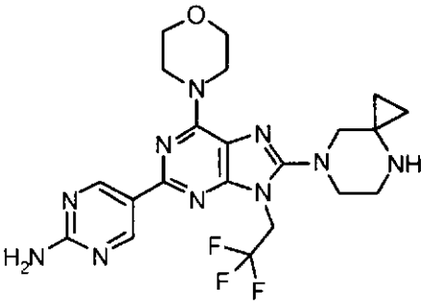
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el ejemplo 9 usando cloruro de propionilo como el agente acilante.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20 (4H, t, J = 7.4 Hz), 2.41 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.16-3.23 (4H, m), 3.65-3.67 (2H, m), 3.81-3.86 (6H, m), 4.28 (4H, brs), 4.73 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.34 (2H, s), 9.23 (2H, s).

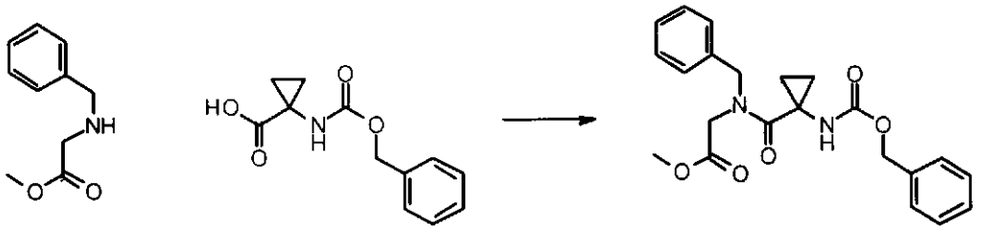
317

Ejemplo 118

5-[8-(4,7-Diazaspiro[2.5]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Etapa 1: Etil-N-bencil-N-[(1-{[(benciloxi)-carbonil]amino}ciclopropil)carbonil]glicinato



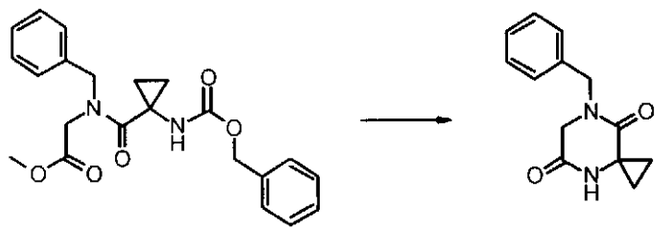
Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (21.0 g, 110 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (2.70 g, 20 mmoles) se añadieron a una solución en cloruro de metileno (235 ml) de ácido 1-{[(benciloxi)carbonil]amino}ciclopropancarboxílico (23.5 g, 100 mmoles) y N-bencil glicinato de etilo (19.3 g, 100 mmoles) mientras se enfriaba con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se concentró bajo presión reducida, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución

318

acuosa de ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título (35.7 g, 87%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.13 (2H, br), 1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (2H, br), 1.66 (2H, s), 3.91 (1H, br), 4.12 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.91 (2H, brs), 5.36 (2H, brs), 7.19-7.31 (10H, m).

Etapa 2: 7-Bencil-4,7-diazaspiro[2.5]octan-5,8-diona

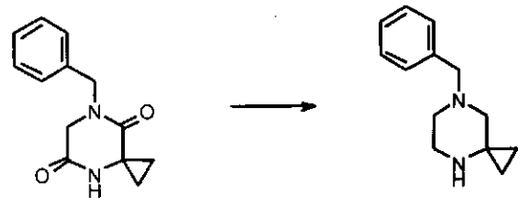


5% De paladio en carbón (3.6 g) se añadió a una solución en etanol (700 ml) del compuesto (35.5 g, 86.5 mmoles) obtenido en la etapa 1 arriba y la reducción del contacto se llevó a cabo durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar el

compuesto del título (20 g, 100%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.93-1.00 (2H, m), 1.55-1.59 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.25-7.37 (5H, m), 7.86 (1H, brs).

Etapa 3: 7-Bencil-4,7-diazaspiro[2.5]octano



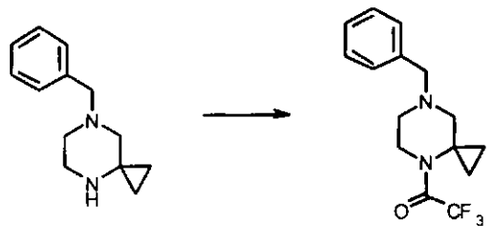
Un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución en tetrahidrofurano 0.93 M) (375 ml, 0.35 moles) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (200 ml) del compuesto (20 g, 86.8 mmoles) obtenido en la etapa 2 arriba con enfriamiento con hielo y luego la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 19 horas. Se añadió metanol (130 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, la mezcla resultante se agitó durante 60 minutos, y el solvente se concentró bajo presión reducida. Se añadieron etanol (450 ml), agua (150 ml), y trietilamina (150 ml) al residuo resultante, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y después el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida

320

y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (10.4 g, 59%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.41-0.44 (2H, m), 0.57-0.60 (2H, m), 1.49 (1H, br), 2.22 (2H, s), 2.45 (2H, brs), 2.97 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.50 (2H, s), 7.22-7.32 (5H, m).

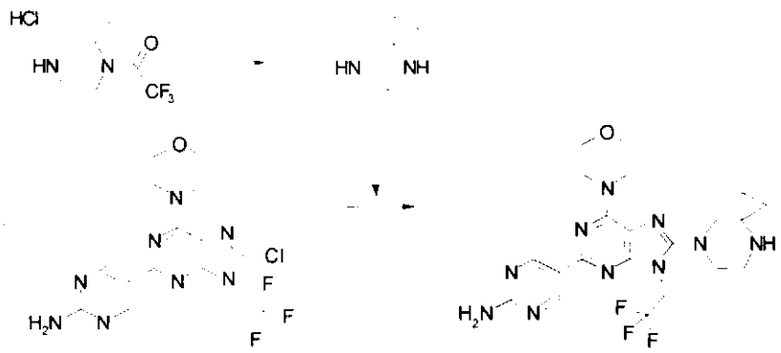
Etapa 4: 7-Bencil-4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano



Ácido trifluoroacético anhidro (8.50 ml, 61.1 mmoles) se añadió por goteo a una solución en cloruro de metileno (200 ml) del compuesto (10.3 g, 50.9 mmoles) obtenido en la etapa 3 arriba y trietilamina (17 ml, 122 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (15.5 g, 100%) como un aceite incoloro.

321

Etapa 6: 5-[8-(4,7-Diazaspiro[2.5]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Carbonato de potasio (1.19 g, 8.58 mmoles) se añadió a una solución en metanol (10 ml) de clorhidrato de 4-(trifluoroacetil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano (1.0 g, 4.09 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla resultante se dejó reposar hasta enfriar, después se retiró el carbonato de potasio por filtración, y el filtrado se concentró para dar 4,7-diazaspiro[2.5]octano crudo. Este compuesto se añadió a una suspensión en N-metil-2-pirrolidona de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (277.4 mg, 0.67 mmoles) y se disolvió a 120°C seguida por la adición de diisopropiletilamina (1.16 ml, 6.69 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 4 días. La mezcla resultante se dejó reposar hasta enfriar, luego se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato

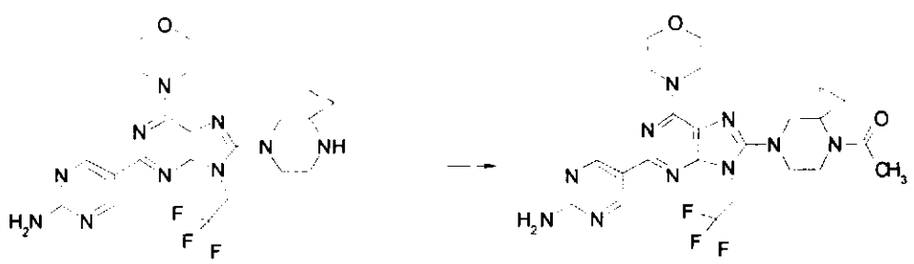
323

ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 24:1 a 12:1) para dar el compuesto del título (83.3 mg, 26%) como un sólido amorfo café.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.56-0.60 (2H, m), 0.71-0.75 (2H, m), 3.04 (2H, s), 3.11-3.19 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 4.21-4.35 (4H, m), 4.70 (2H, q, J = 8.40 Hz), 5.31 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 119

5-[8-(4-Acetil-4,7-diazaspiro[2.5]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



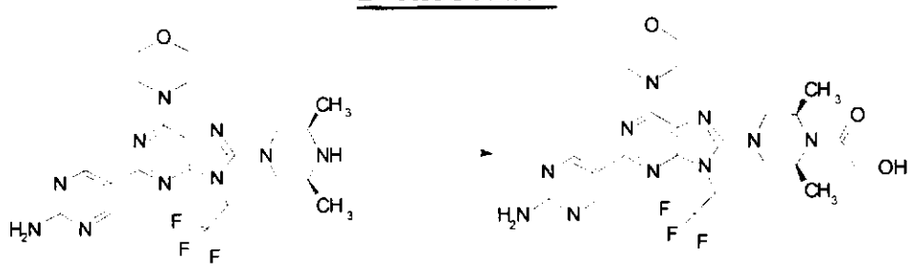
Trietilamina (56.8 µl, 0.41 mmoles) y anhídrido acético (19.2 µl, 0.20 mmoles) se añadieron a una solución en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-[8-(4,7-diazaspiro[2.5]oct-7-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (83.3 mg, 0.17 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (44.0 mg, 49%) como un sólido café claro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 140°C) δ: 0.92-1.00 (2H, m), 1.03-1.10 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.09-3.14 (2H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.71-3.82 (6H, m), 4.14-4.22 (4H, m), 4.87-4.99 (2H, m), 6.43 (2H, s), 9.05 (2H, s).

Ejemplo 120

2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-il}-2-oxoetanol



Trietilamina (57.8 µl, 0.41 mmoles) y cloruro de acetoxiacetilo (23.0 µl, 0.21 mmoles) se añadieron a una solución en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-[8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-

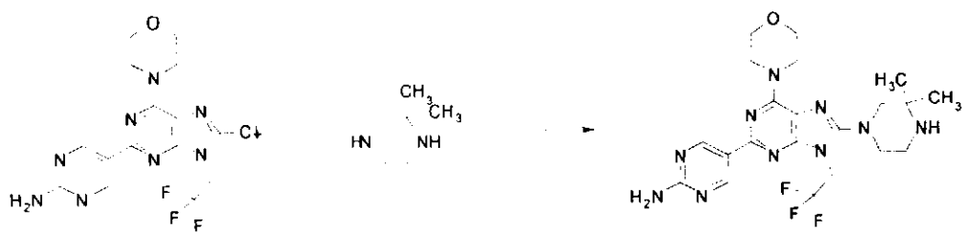
trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (92.9 mg, 0.19 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas seguida por la adición de trietilamina (15.8 µl, 0.11 mmoles) y cloruro de acetoxiacetilo (6.3 µl, 0.06 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, se añadió una solución de metóxido de sodio-metanol al 25% en peso (86.3 µl, 0.38 mmoles) a una suspensión en metanol (9.0 ml) del residuo resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas. Se añadió tetrahidrofurano (3.0 ml), la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16.5 horas, después el metanol se concentró hasta la mitad de la cantidad bajo presión reducida, la mezcla resultante se vertió en cloruro de metileno y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (82.6 mg, 80%) como un sólido

amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48-1.59 (6H, m), 3.08-3.31 (4H, m), 3.71-3.90 (6H, m), 4.10-4.42 (6H, brm), 4.64-4.92 (3H, brm), 5.40 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 121

5-[8-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Una suspensión en N-metil-2-pirrolidona (5.0 ml) de 5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (492.8 mg, 1.19 mmoles) y 2,2-dimetilpiperazina (JMC, 1995, vol. 38, No. 22, 4389) (571.3 mg, 4.75 mmoles) se calentó a 120°C hasta disolverse y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla resultante se dejó reposar hasta enfriar, se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de presión media (cloruro de metileno:metanol = 49:1 a 13:1) para dar el compuesto del

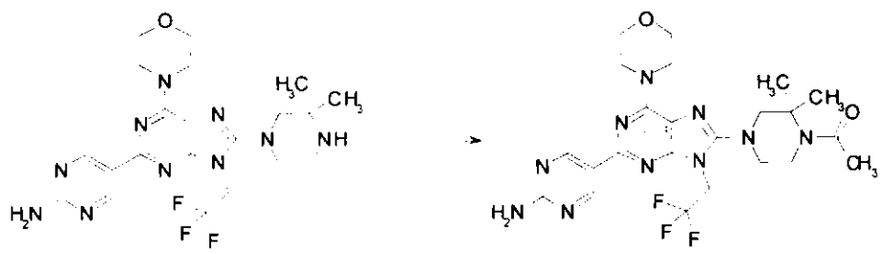
327

título (554.4 mg, 95%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CD_3OD/CDCl_3$=1/1) δ: 1.29 (6H, s), 2.97 (2H, s), 3.06-3.11 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.84-3.91 (4H, m), 4.25-4.34 (4H, m), 4.82 (2H, q, J = 8.40 Hz), 9.17 (2H, s).

Ejemplo 122

5-[8-(4-Acetil-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina



Trietilamina (72.8 µl, 0.52 mmoles) y anhídrido acético (24.6 µl, 0.26 mmoles) se añadieron a una solución en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-[8-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (107.2 mg, 0.22 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguida por la adición de anhídrido acético (4.1 µl, 0.04 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó

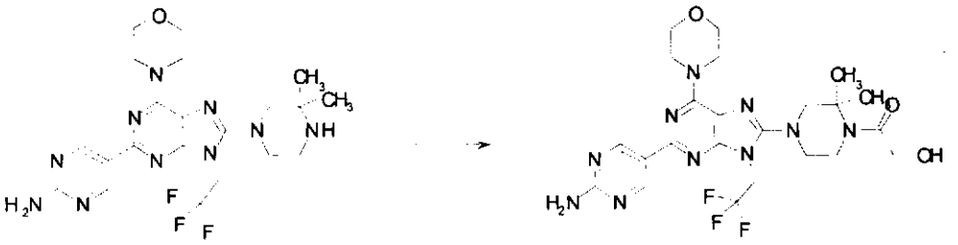
328

mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (102.6 mg, 88%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.58 (6H, s), 2.13 (3H, s), 3.18 (2H, s), 3.46 (2H, t, J = 5.44 Hz), 3.68 (2H, t, J = 5.44 Hz), 3.84-3.88 (4H, m), 4.22-4.33 (4H, brm), 4.76 (2H, q, J = 8.21 Hz), 5.27 (2H, s), 9.23 (2H, s).

Ejemplo 123

2-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}-2-oxoetanol



Trietilamina (63.1 µl, 0.45 mmoles) se añadió a una solución en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-[8-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (101.3 mg, 0.21 mmoles) a temperatura ambiente seguida por la adición de cloruro de acetoxiacetilo (27.4 µl, 0.25 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguida por la adición de trietilamina (17.2 µl, 0.13 mmoles) y cloruro de

329

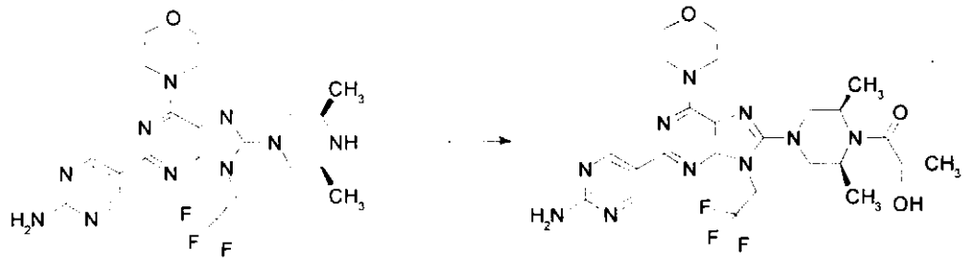
acetoxiacetilo (6.8 µl, 0.06 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó más a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, una solución de metóxido de sodio-metanol al 25% en peso (94.1 µl, 0.41 mmoles) se añadió a una solución en mezcla de metanol-tetrahidrofurano (3:1) (8.0 ml) del residuo resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (94.2 mg, 83%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3/CD_3OD$=10/1) δ: 1.62 (6H, s), 3.24 (2H, s), 3.36-3.54 (4H, m), 3.83-3.91 (4H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 4.21-4.33 (4H, brm), 4.74-4.85 (2H, m), 9.19 (2H, s).

330

Ejemplo 124

1-{4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-il}-1-oxopropan-2-ol



Trietilamina (70.2 µl, 0.50 mmoles) y cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (32.9 µl, 0.25 mmoles) se añadieron a una suspensión en cloruro de metileno (7.0 ml) de 5-[8-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-amina (112.7 mg, 0.23 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas seguida por la adición de cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (9.0 µl, 0.07 mmoles) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (7.0 ml) seguido por la adición de trietilamina (140.3 µl, 1.01 mmoles) y cloruro de (S)-(-)-2-

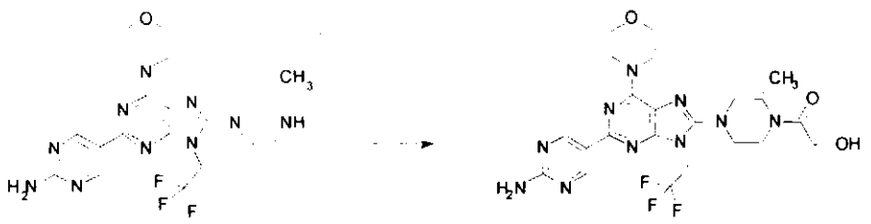
acetoxipropionilo (65.7 µl, 0.50 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, una solución de metóxido de sodio-metanol al 25% en peso (157.0 µl, 0.69 mmoles) se añadió a una solución en metanol (6.0 ml) del residuo resultante, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 22 horas. La mezcla resultante se dejó reposar hasta enfriar y luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (132.6 mg, 96%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.38-1.44 (3H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.88 Hz), 1.55-1.61 (3H, m), 3.10-3.31 (4H, m), 3.79 (1H, d, J = 8.25 Hz), 3.82-3.89 (4H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.09-4.37 (4H, brm), 4.38-4.49 (1H, m), 4.66-4.90 (3H, m), 5.26 (2H, s), 9.24 (2H, s).

332

Ejemplo 125

2-{(2S)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-2-oxoetanol



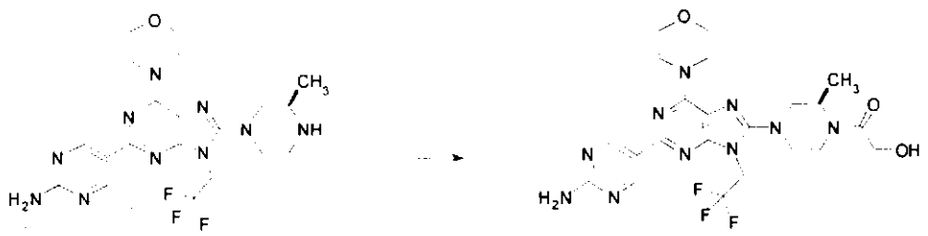
Trietilamina (55.8 µl, 0.40 mmoles) se añadió a una suspensión en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-{8-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (87.1 mg, 0.18 mmoles) a temperatura ambiente seguida por la adición de cloruro de acetoxiacetilo (24.2 µl, 0.22 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, una solución de metóxido de sodio-metanol al 25% en peso (83.3 µl, 0.36 mmoles) se añadió a una solución en mezcla de metanol-tetrahidrofurano (1:1) (12.0 ml) del residuo blanco resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25.5 horas. La mezcla de reacción se vertió

en cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (85.0 mg, 87%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δ: 1.31 (3H, d, J = 6.87 Hz), 2.84-2.97 (1H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.24-3.41 (2H, brm), 3.41-3.50 (1H, m), 3.70-3.78 (4H, m), 3.84-4.04 (1H, brm), 4.13 (2H, d, J = 5.04 Hz), 4.15-4.22 (4H, m), 4.31-4.55 (2H, brm), 4.90-5.10 (2H, m), 6.76 (2H, s), 9.07 (2H, s).

Ejemplo 126

2-{(2R)-4-[2-(2-Aminopirimidin-5-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-8-il]-2-metilpiperazin-1-il}-2-oxoetanol



Trietilamina (55.9 µl, 0.40 mmoles) se añadió a una suspensión en cloruro de metileno (3.0 ml) de 5-{8-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (87.2 mg, 0.18 mmoles) a temperatura ambiente seguida por la adición de cloruro de

334

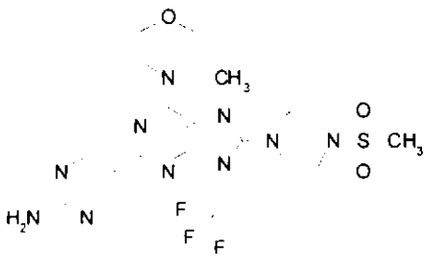
acetoxiacetilo (24.2 µl, 0.22 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego la mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno-metanol (10:1), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, se añadió a una solución de metóxido de sodio-metanol al 25% en peso (83.3 µl, 0.36 mmoles) a una solución mezclada de metanol-tetrahidrofurano (1:1) (12.0 ml) del sólido blanco resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de metileno y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa delgada preparativa (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (85.2 mg, 87%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6: 80°C) δ: 1.31 (3H, d, J = 6.41 Hz), 2.84-2.96 (1H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.25-3.40 (2H, brm), 3.41-3.50 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.82-4.06 (1H, brm), 4.10-4.15 (2H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.32-4.55 (2H, brm), 4.90-5.10 (2H, m), 6.76 (2H, s), 9.07 (2H, s).

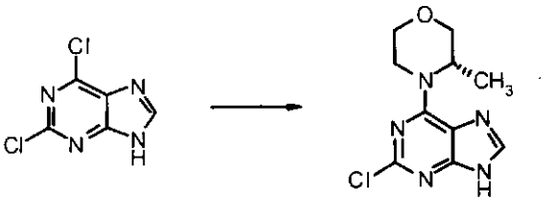
335

Ejemplo 127

5-{6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



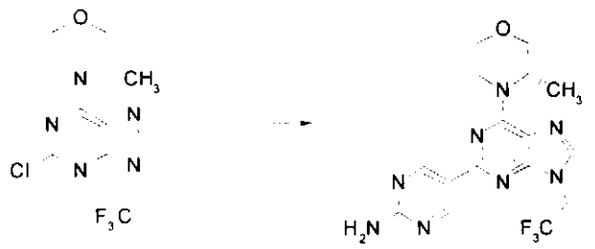
Etapa 1: 2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina



Una solución en etanol (5 ml) de 2,6-dicloro-9H-purina (187 mg, 0.99 mmoles), (S)-3-metil-morfolina (100 mg, 0.99 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (252 µl, 1.48 mmoles) se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 98:2 a 97:3) para dar el compuesto del título (132 mg, 53%) como un sólido.

ESI-MS (m/z): 254 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 5-{6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



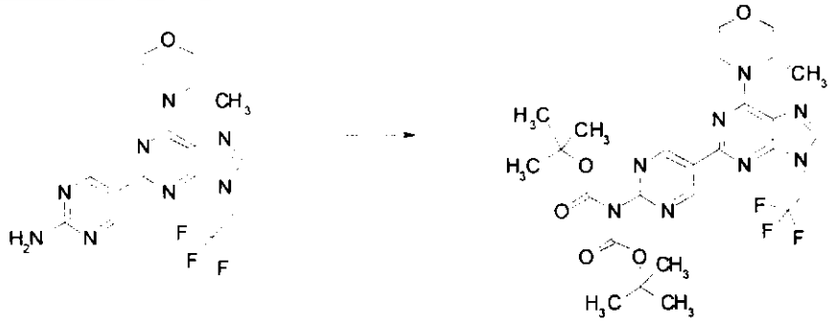
Tetrakis trifenilfosfina (62 mg, 0.05 mmoles) se añadió a una suspensión en dioxano (5 ml)-agua (1 ml) de 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina (361 mg, 1.08 mmoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (261 mg, 1.18 mmoles), y carbonato de sodio (342 mg, 3.23 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2.5 horas y se regresó a la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con 10% de metanol-cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 15:1) para dar un sólido. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo al 50%-hexano y se secó para dar el compuesto del título (423 mg) como un polvo.

ESI-MS (m/z): 395 $(M+1)^+$.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.47-

3.89 (4H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.84 (2H, q, J = 8.5 Hz), 5.00-5.61 (4H, m), 7.80 (1H, s), 9.26 (2H, s).

Etapa 4: (5-{6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbamato de di-*ter*-butilo

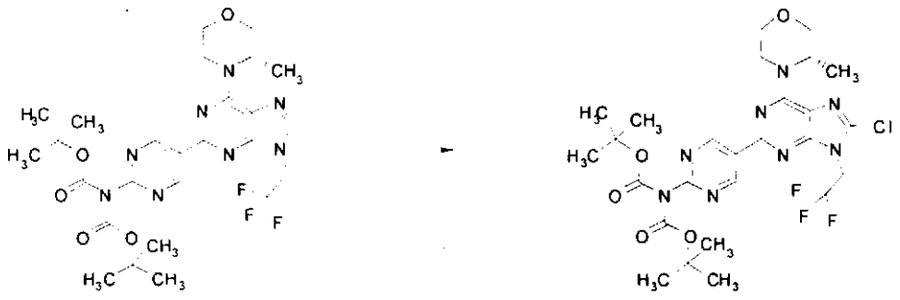


Una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) de dicarbonato de ter-butilo (1.17 g, 5.36 mmoles) se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) de 5-{6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (423 mg, 1.07 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (26 mg, 0.21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (606 mg, 95%) como una sustancia amorfa.

ESI-MS (m/z): 595 $(M+1)^+$.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45-1.50 (21H, m), 3.51-3.90 (4H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.87 (2H, q, J = 8.6 Hz), 5.01-5.65 (2H, m), 7.87 (1H, s), 9.65 (2H, s).

Etapa 5: (5-{8-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbamato de di-*ter*-butilo



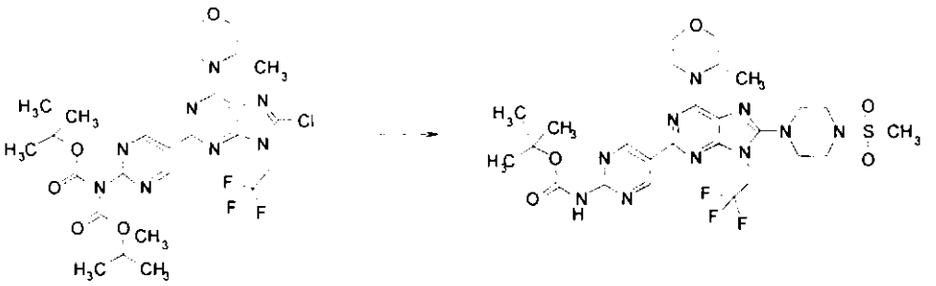
Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de (5-{6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbamato de di-*ter*-butilo (606 mg, 1.02 mmoles) y N-clorosuccinimida (177 mg, 1.32 mmoles) se agitó a 50°C durante 1 hora. Se añadió N-clorosuccinimida (136 mg, 1.02 mmoles) a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora y se regresó a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

340

columna con gel de sílice por vaporización (hexano:acetato de etilo = 8:2) para dar el compuesto del título (306 mg, 48%) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (18H, s), 3.50-3.89 (4H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 4.86 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.93-5.48 (2H, m), 9.62 (2H, s).

Etapa 6: (5-{6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)carbamato de *ter*-butilo



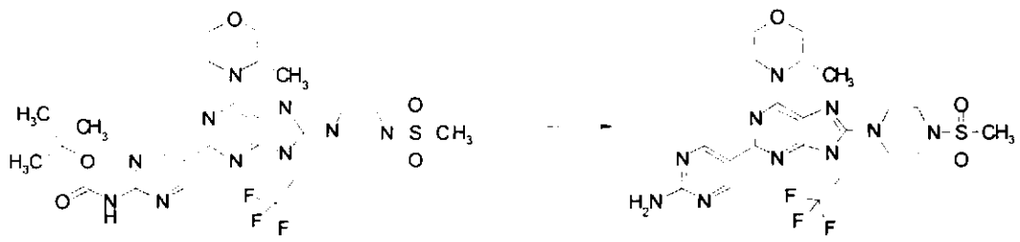
Una solución en sulfóxido de dimetilo (2 ml) de (5-{8-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbamato de di-*ter*-butilo (306 mg, 0.49 mmoles) y piperazina (210 mg, 2.43 mmoles) se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente seguida por la adición de acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

por vaporización (solución de amoniaco-metanol 7 N:cloruro de metileno = 97:3).

Se añadió cloruro de metansulfonilo (57 µl, 0.74 mmoles) a una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo resultante, trietilamina (122 µl, 0.88 mmoles) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina con enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:acetato de etilo = 6:4) para dar el compuesto del título (199 mg, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.56 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.30-3.36 (4H, m), 3.41-3.53 (5H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.71 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.00-5.40 (2H, m), 7.79 (1H, s), 9.48 (2H, s).

Etapa 7: 5-{6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-8-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

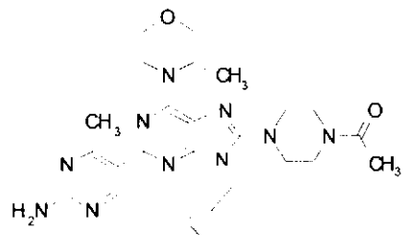


Una solución en cloruro de metileno (5 ml) de (5-

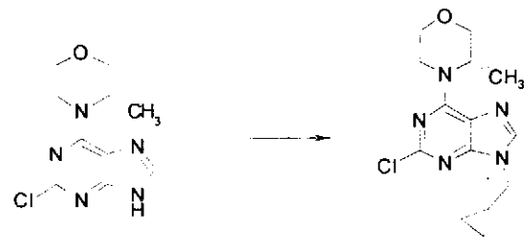
342

Ejemplo 128

5-{8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-amina



Etapa 1: 2-Cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina



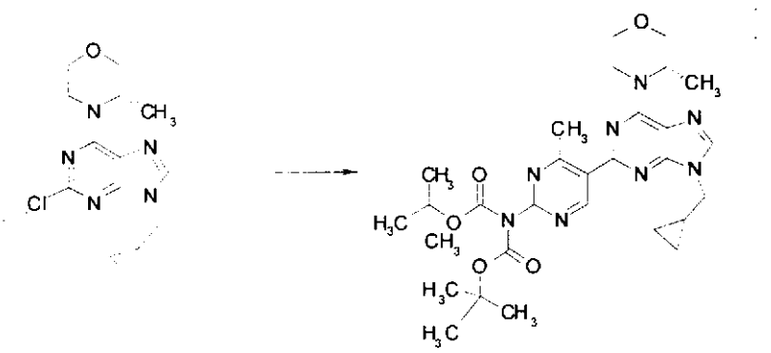
Azodicarboxilato de diisopropilo (solución en tolueno 1.9 M, 1.3 ml) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina (522 mg, 2.06 mmoles), ciclopropilmetanol (163 mg, 2.26 mmoles) y trifenilfosfina (648 mg, 2.47 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (hexano:acetato de etilo = 7:3). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (hexano:acetona = 4:1) para dar el compuesto del título (516 mg, 82%).

ESI-MS (m/z: 307 $(M+1)^+$.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.40-0.46 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 1.23-1.37 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.42-3.68 (2H, m), 3.75-3.84 (2H, m), 3.97-4.05 (3H, m), 4.93-5.64 (2H, m), 7.82 (1H, s).

Etapa 2: (5-{9-(Ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-*ter*-butilo



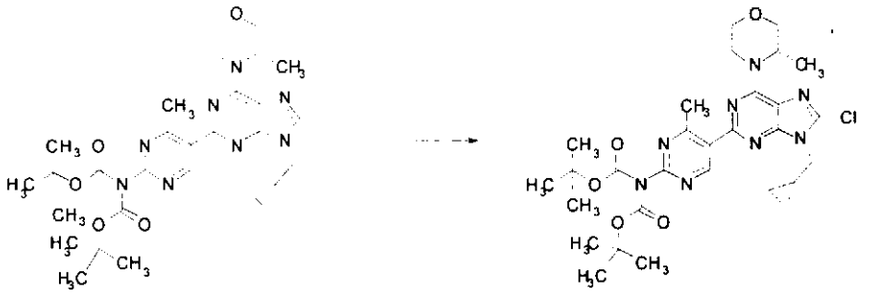
Una suspensión en dioxano (5 ml)-agua (1 ml) de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina (248 mg, 0.81 mmoles), dicarbonato de [4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imida de di-*ter*-butilo (178 mg, 0.81 mmoles), tetrakis

345

trifenilfosfina paladio (93 mg, 0.08 mmoles), y carbonato de sodio (256 mg, 2.42 mmoles) se calentó a reflujo durante 3 horas y se regresó a la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se recogió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice por vaporización (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (426 mg, 84%) como una sustancia amorfa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.44-0.50 (2H, m), 0.65-0.71 (2H, m), 1.30-1.39 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (18H, s), 2.92 (3H, s), 3.46-3.73 (2H, m), 3.79-3.88 (2H, m), 4.03-4.10 (3H, m), 5.06-5.69 (2H, s), 7.90 (1H, s), 9.33 (1H, s).

Etapa 3: Dicarbonato de (5-{8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-il)imida de di-*ter*-butilo



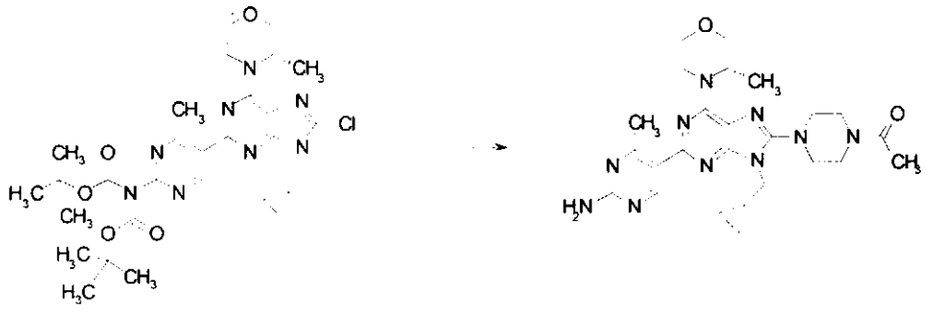
Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de (5-{9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-*ter*-butilo

346

(426 mg, 0.73 mmoles) y N-clorosuccinimida (118 mg, 0.88 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice por vaporización (hexano:acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del título (344 mg, 76%) como una sustancia amorfa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.49-0.62 (4H, m), 1.32-1.41 (1H, m), 1.44 (3H, d,=6.8 Hz), 1.50 (18H, s), 2.90 (3H, s), 3.43-3.71 (2H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 4.02-4.13 (3H, m), 4.99-5.47 (2H, s), 9.31 (1H, s).

Etapa 4: 5-{8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-amina



Una solución en cloruro de metileno (3 ml) de (5-{8-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}-4-metilpirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-

ter-butilo (344 mg, 0.56 mmoles) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo cloroformo y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida.

Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) del residuo resultante y 1-acetilpiperazina (717 mg, 5.59 mmoles) se agitó a 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente seguida por la adición de cloruro de metileno y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 95:5). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice NH por vaporización (acetato de etilo) para dar un sólido. El sólido resultante se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto del título (79 mg, 28%) como un polvo.

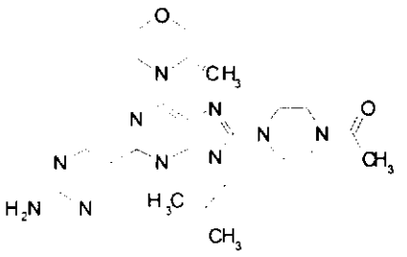
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.46-0.59 (4H, m), 1.32-1.42 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.21-3.33 (4H, m), 3.43-3.55

348

(1H, m), 3.62-3.71 (3H, m), 3.78-3.84 (4H, m), 3.97 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.00-4.06 (1H, m), 5.02-5.12 (3H, m), 5.27-5.43 (1H, m), 8.92 (1H, s).

Ejemplo 129

5-{8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Etapa 1: 2-Cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina

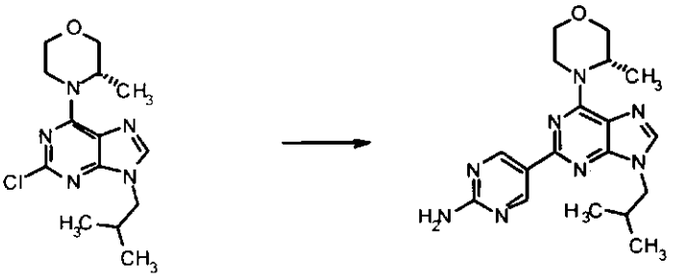


Una suspensión en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 2-cloro-6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-9H-purina (839 mg, 3.31 mmoles), 1-yodo-2-metilpropano (730 mg, 3.97 mmoles), y carbonato de potasio (594 mg, 4.30 mmoles) se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se

concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice por vaporización (hexano:acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del título (868 mg, 85%) como una sustancia amorfa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.18-2.31 (1H, m), 3.40-3.68 (2H, m), 3.75-3.84 (2H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 4.91-5.65 (2H, m), 7.66 (1H, s).

Etapa 2: 5-{9-Isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

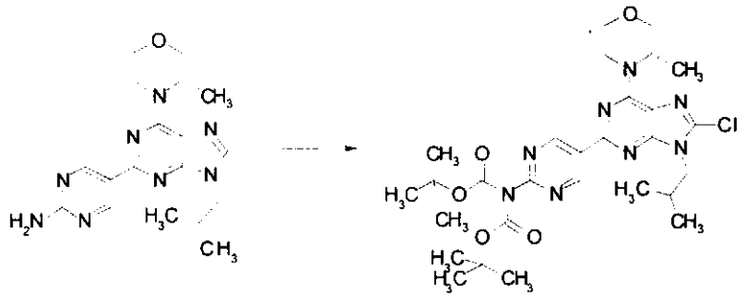


Una suspensión en dioxano (5 ml)-agua (1 ml) de 2-cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purina (317 mg, 1.02 mmoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (226 mg, 1.02 mmoles), carbonato de sodio (325 mg, 3.07 mmoles) y tetrakis trifenilfosfina paladio (118 mg, 0.10 mmoles) se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la

filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 96:4). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (287 mg, 76%) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.24-2.35 (1H, m), 3.47-3.74 (2H, m), 3.83-3.86 (2H, m), 4.00-4.10 (3H, m), 5.14-5.26 (3H, m), 5.39-5.62 (1H, m), 7.69 (1H, s), 9.27 (2H, s).

Etapa 3: (5-{8-Cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-*ter*-butilo



Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (287 mg, 0.78 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo (850 mg, 3.89 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (19 mg, 0.16 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción

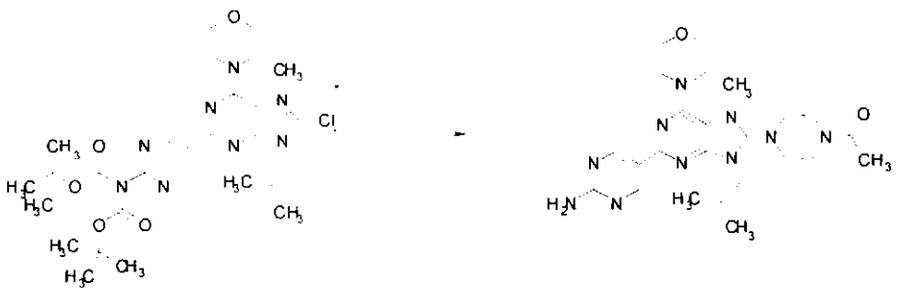
y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El resido se purificó mediante cromatografía en columna por gel de sílice por vaporización (acetato de etilo:hexano = 1:1).

Una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) del residuo resultante y N-clorosuccinimida (109 mg, 0.81 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió N-clorosuccinimida (50 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (hexano:acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del título (290 mg) como una sustancia amorfa.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (18H, s), 2.32-2.41 (1H, m), 3.47-3.72 (2H, m), 3.79-3.89 (2H, m), 4.02-4.11 (3H, m), 4.99-5.48 (2H, m), 9.64 (2H, s).

352

Etapa 4: 5-{8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina



Una solución en cloruro de metileno (3 ml) de (5-{8-cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-*ter*-butilo (290 mg, 0.48 mmoles) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo cloroformo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida.

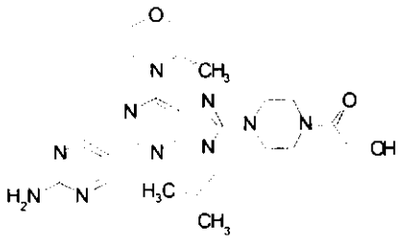
Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) del residuo resultante y 1-acetilpiperazina (616 mg, 0.48 mmoles) se agitó a 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (5% de metanol:cloroformo). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice NH por vaporización (acetato de etilo) para dar un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó

con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido. Se añadió éter a los sólidos resultantes y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (160 mg) como un polvo.

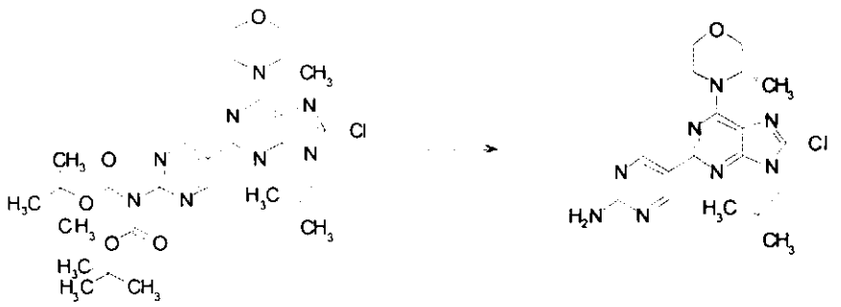
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.16 (3H, s), 2.42-2.54 (1H, m), 3.16-3.29 (4H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 3.61-3.72 (3H, m), 3.76-3.85 (4H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 11.4, 3.1 Hz), 5.03-5.20 (3H, m), 5.31-5.44 (1H, m), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 130

2-(4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il}piperazin-1-il)-2-oxoetanol



Etapa 1: 5-{8-Cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

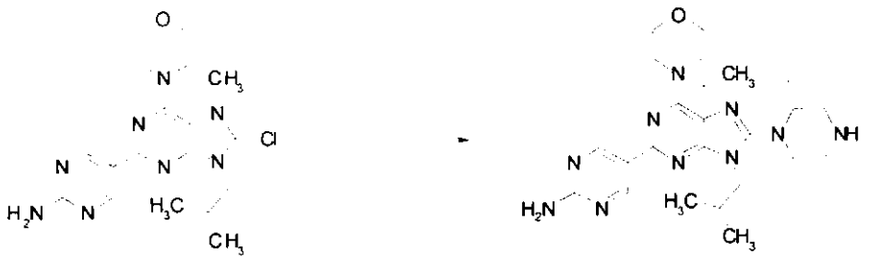


Una solución en cloruro de metileno (10 ml) de (5-

{8-cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-il)imidadicarbonato de di-*ter*-butilo (1.22 g, 2.02 mmoles) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo cloroformo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (934 mg) como un sólido.

ESI-MSm/z: 403 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 5-{9-Isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina

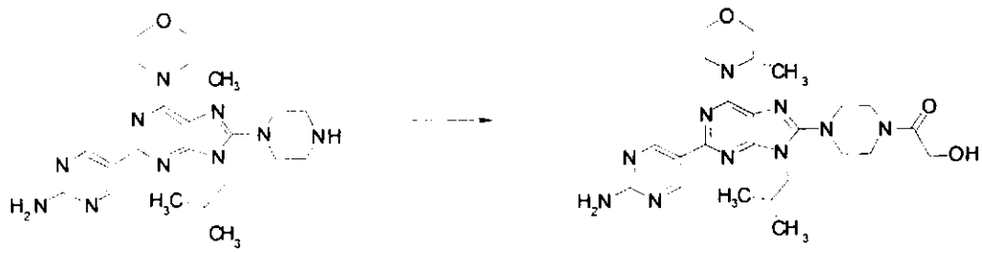


Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) de 5-{8-cloro-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (307 mg, 0.76 mmoles) y piperazina (328 mg, 3.81 mmoles) se agitó a 150°C durante 90 minutos y se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice

por vaporización (cloroformo:metanol = 95:5 a 85:15) para dar el compuesto del título (245 mg, 71%) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.88 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.42-2.53 (1H, m), 3.02-3.08 (4H, m), 3.18-3.24 (4H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 3.91 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.00-4.08 (1H, m), 5.07-5.18 (3H, m), 5.32-5.47 (1H, m), 9.24 (2H, s).

Etapa 3: 2-{4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il}piperazin-1-il)-2-oxoetanol



Una solución en cloruro de metileno (5 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (126 mg, 0.28 mmoles), ácido hidroxiacético (25 mg, 0.33 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (37 mg, 0.28 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (64 mg, 0.33 mmoles) y trietilamina (58 µl, 0.42 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron a la mezcla de reacción cloroformo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con

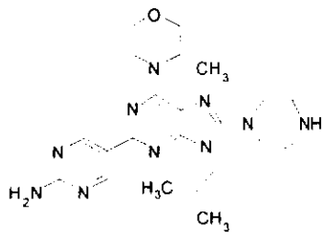
356

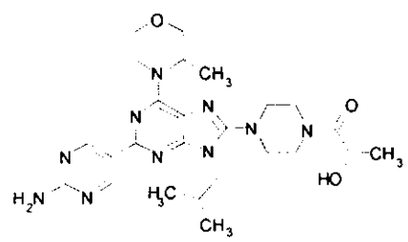
cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 96:4) para dar un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (110 mg, 77%) como un polvo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.41-2.53 (1H, m), 3.21-3.30 (4H, m), 3.43-3.54 (3H, m), 3.58-3.72 (2H, m), 3.80-3.88 (4H, m), 3.91 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.99-4.07 (1H, m), 4.23 (2H, d, J = 4.6 Hz), 5.04-5.22 (3H, m), 5.29-5.43 (1H, m), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 131

(2S)-1-(4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il}piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ol





Una solución en cloruro de metileno (5 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (119 mg, 0.26 mmoles), ácido (S)-2-hidroxipropiónico (28

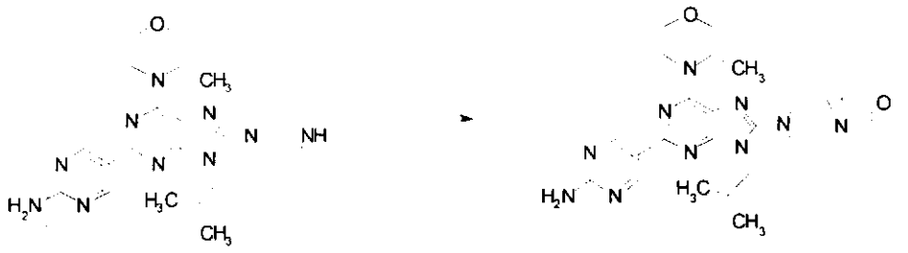
mg, 0.32 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0.26 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg, 0.32 mmoles) y trietilamina (55 µl, 0.39 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron a la mezcla de reacción cloroformo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloroformo:metanol = 96:4) para dar un sólido. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice NH por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 99:1) para dar el compuesto del título (63 mg, 46%) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.36-1.42 (6H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 3.20-3.31 (3H, m), 3.43-3.94 (11H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 5.04-5.42 (4H, m), 9.24 (2H, s).

358

Ejemplo 132

4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il}piperazin-1-carboaldehído



Una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (103 mg, 0.23 mmoles) y 1H-benzotriazol-1-carboaldehído (37 mg, 0.25 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción cloroformo y solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 95:5) para dar un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (86 mg, 79%) como un polvo.

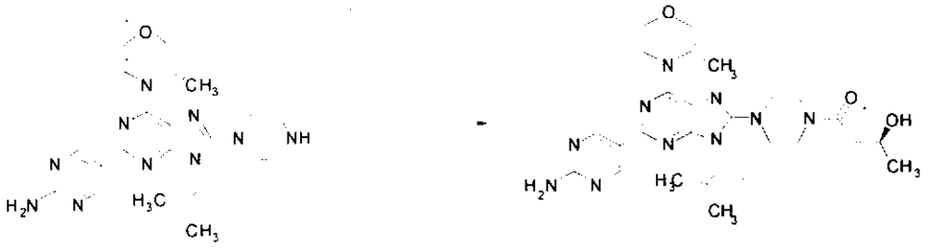
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.41-2.54 (1H, m), 3.18-3.30 (4H, m),

359

3.43-3.78 (6H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.00-4.08 (1H, m), 5.03-5.20 (3H, m), 5.29-5.45 (1H, m), 8.12 (1H, s), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 133

(2S)-4-(4-{2-(2-Aminopirimidin-5-il)-9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-9H-purin-8-il}piperazin-1-il)-4-oxobutan-2-ol



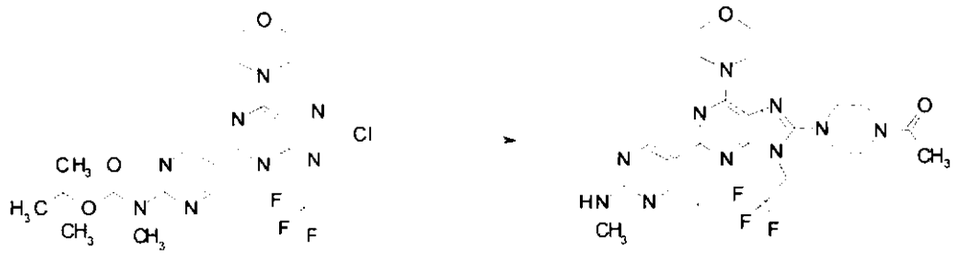
Una solución en cloruro de metileno (3 ml) de 5-{9-isobutil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-8-piperazin-1-il-9H-purin-2-il}pirimidin-2-amina (94 mg, 0.21 mmoles), ácido (3S)-3-hidroxibutanoico (24 mg, 0.23 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0.21 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg, 0.31 mmoles) y trietilamina (44 µl, 0.31 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción cloroformo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por

vaporización (cloruro de metileno:metanol = 95:5) para dar una sustancia amorfa. Se añadieron a la sustancia amorfa resultante acetato de etilo-hexano, la mezcla resultante se solidificó y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (91 mg, 81%) como un polvo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.58 (3H, m), 3.16-3.29 (4H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 3.59-3.72 (3H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 3.99-4.13 (2H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 5.03-5.21 (3H, m), 5.29-5.45 (1H, m), 9.24 (2H, s).

Ejemplo 134

5-[8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]-N-metilpirimidin-2-amina



Una solución en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) de {5-[8-cloro-6-morfolin-4-il-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-2-il]pirimidin-2-il}metilcarbamato de *ter*-butilo (157 mg, 0.30 mmoles) y piperazina (128 mg, 1.48 mmoles) se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (acetato de etilo:metanol = 98:2 a

cloroformo:metanol = 90:10).

Una solución en cloruro de metileno (5 ml) del residuo, anhídrido acético (56 µl, 0.59 mmoles), y trietilamina (91 µl, 0.65 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadió al residuo acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 96:4).

Una solución en cloruro de metileno (3 ml) del residuo y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (cloruro de metileno:metanol = 97:3 a 95:5) para dar un sólido. Se añadió éter al sólido resultante y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (87 mg,

362

56%) como un polvo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.16 (3H, s), 3.08 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.13-3.26 (4H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 3.77-3.87 (6H, m), 4.21-4.32 (4H, m), 4.71 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.25-5.33 (1H, m), 9.25 (2H, s).

Ejemplos de formulación

Ejemplo de formulación 1 Polvo

Puede obtenerse un polvo al mezclar 5 g de un compuesto de los ejemplos, 895 g de lactosa, y 100 g de almidón de maíz usando una mezcladora.

Ejemplo de formulación 2 Gránulo

Cinco gramos de un compuesto de los ejemplos, 895 g de lactosa y 100 g de hidroxipropilcelulosa inferior sustituida se mezclan seguidos por la adición de 300 g de solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 10% y la mezcla resultante se amasa junta. Se puede obtener un gránulo al granular esta mezcla usando una máquina de granulado por extrusión y secando el producto.

Ejemplo de formulación 3 Tableta

Puede obtenerse una tableta al mezclar 5 g de un compuesto de los ejemplos, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio usando una mezcladora y tableteando la mezcla resultante con una máquina

tableteadora.

Ejemplo de prueba 1

Ensayo de inhibición de la actividad de cinasa PI3K

La actividad de cinasa PI3Kα se determinó en presencia y ausencia de un compuesto de prueba. El compuesto de prueba se disolvió en DMSO y se diluyó en serie con una solución de ATP (30 µM de ATP, 50 mM de HEPES, pH 7.4, 50 mM de NaCl, 0.05% de CHAPS, 10 mM de $MgCl_2$, y 5 mM de ditiotreitol [DTT]). Primero, 7 µl cada una de las soluciones de compuesto de prueba diluidas en serie se añadieron a cada pocillo de una placa de 384 pocillos negra. Posteriormente, 7 µl de una solución de 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) (45 µM PIP_2, 50 mM de HEPES, pH 7.4, 50 mM de NaCl, 0.05% de CHAPS, 10 mM de $MgCl_2$, y 5 mM de DTT) se añadió a cada pocillo de la placa de 384 pocillos. Finalmente, 7 µl de una solución que contenía PI3Kα (50 nM de PI3Kα, 50 mM de HEPES, pH 7.4, 50 mM de NaCl, 0.05% de CHAPS, 10 mM de $MgCl_2$ y 5 mM de DTT) se añadió a cada pocillo de la placa de 384 pocillos para iniciar una reacción. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadieron a cada pocillo de la placa de 384 pocillos 21 µl de reactivo Cinasa-Glo Plus (Promega) para terminar la reacción. Luego de concluir la reacción, la solución se dejó reposar durante 15 minutos y después se midió la luminiscencia con ARVO (PerkinElmer Co., Ltd.) para

detectar ATP que permaneciera en la solución de reacción.

La cantidad de ATP consumida en la reacción se obtuvo para cada pocillo y se usó como un indicador de la actividad de cinasa PI3Kα. La actividad de cinasa PI3Kα en pocillos que no contenían el compuesto de prueba se calculó por la siguiente fórmula (1). Además, la actividad de cinasa PI3Kα en pocillos que contenían el compuesto de prueba se calculó por la siguiente fórmula (2). La actividad inhibitoria de PI3Kα (%) del compuesto de prueba se calculó por la siguiente fórmula (3).

La actividad de PI3Kα cinasa en pocillos que no contenían el compuesto de prueba = B - C (1).

Actividad de cinasa PI3Kα en pocillos que contenían el compuesto de prueba = B - P (2).

Actividad inhibitoria (%) de PI3Kα de compuesto de prueba = 100 - 100 x [(B - P) / (B - C)] (3).

B: Valor medido en pocillos que no contenían PI3Kα o el compuesto de prueba.

C: Valor medido en pocillos que contenían PI3Kα y no contenían el compuesto de prueba.

P: Valor medido en pocillos que contenían PI3Kα y el compuesto de prueba.

Además, se calculó una curva óptima con Graph Pad Prism 4 usando concentraciones de soluciones del compuesto de prueba diluidas en serie y actividad inhibitoria (%) de PI3Kα

365

a cada concentración para obtener la concentración que mostraba 50% de inhibición como el valor IC50 de la actividad inhibitoria de PI3Kα.

Los valores de IC_{50} contra PI3K de los compuestos de los ejemplos 3, 6 a 8, 10, 13 a 14, 31, 36, 39, 41 a 42, 49, 52, 55 a 63, 65 a 67, 69, 71 a 73, 75 a 77, 79 a 81, 84 a 89, 91, 93 a 94, 96, 98, 100, 102, 105 a 107, 109 a 112, 114 a 117, 119 a 120, 122, 125 a 127, 132, y 133 a 134 fueron más bajos de 10 nM, aquellos de los compuestos de los ejemplos 1 a 2, 4 a 5, 9, 11 a 12, 19 a 22, 28 a 30, 34 a 35, 37 a 38, 40, 43, 47 a 48, 50 a 51, 53 a 54, 64, 68, 70, 82 a 83, 90, 92, 95, 97, 99, 101, 103 a 104, 108, 113, 123 a 124, y 128 a 131 fueron 10 nM o superiores e inferiores a 20 nM, y aquellas de los compuestos de los ejemplos 5, 12, 15 a 17, 23, 25 a 27, 32, 33, 45, y 46 fueron 20 nM o superiores e inferiores a 50 nM, y aquellas de los compuestos de los ejemplos 18 a 24 fueron de 50 nM o más altos y menos de 100 nM.

Ejemplo de prueba 2

Ensayo de inhibición de actividad de cinasa mTOR

La actividad de cinasa mTOR se determinó en presencia y ausencia de un compuesto de prueba. Un péptido de substrato es fosforilado por la actividad de cinasa mTOR. Un complejo de estreptavidina-XL665 e IgG anti-ratón de anticuerpo S6K anti-fosforilado (Thr389)-criptato se une a

este péptido fosforilado. En este momento, la irradiación de la luz de excitación induce la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia del criptato excitado a XL665, emitiendo fluorescencia a 665 nm. Utilizando este principio, se detectó la actividad de cinasa mTOR. Cuando está presente el inhibidor de mTOR, la fosforilación del péptido del substrato es inhibida, y la unión del complejo mencionado arriba al péptido de substrato es inhibida. Como resultado, la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia no ocurre, y la fluorescencia a 665 nm es atenuada.

(1) Preparación de muestras y reacción enzimática

Un marcados His se introdujo en el extremo del término N de la porción de 1362 a 2549 aminoácidos en el lado del término C de mTOR humana, y una línea de células fue preparada, por lo que mTOR marcado con His debe ser expresado constantemente en una célula HEK293. Se preparó un lisado de células a partir de esta célula HEK293 que expresaba constantemente mTOR marcado con His (1362C), y un producto crudo de mTOR marcado con His (1362C) se obtuvo mediante un método usual usando el marcador His.

Posteriormente, se preparó una solución de enzima mTOR que contenía la enzima mTOR marcada con His (1362C) mencionada arriba y 8 µg/ml de péptido biotinilado (Biotin-Ahx-KKANQVFLGFTYVAPSVLESVKE-amida [Sigma]), así como 50 mM de HEPES (pH 7.5), 20 mM de $MnCl_2$, 1 mg/ml de BSA, una cantidad

367

adecuada de coctel inhibidor de proteasa (Complete EDTA free, Roche Ltd.), 100 ng/ml de caliculina A y 4 µg/ml de cantaridina como otros componentes.

El compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se diluyó en serie con 20 µM de solución ATP (50 mM de HEPES (pH 7.5), 20 µM de ATP) para obtener concentraciones requeridas para el ensayo. 5 µl de esta solución de compuesto se añadió a cada pocillo de una placa blanca de pequeño volumen de 384 pocillos fabricada por Greiner Bio-One Co., Ltd.

5 µl de la solución de enzima mTOR se añadieron al pocillo mencionado arriba que contenía el compuesto de prueba y la mezcla resultante se dejó reposar durante 3 horas a temperatura ambiente para que procediera una reacción enzimática.

Se llevó a cabo el mismo procedimiento usando una solución obtenida al disolver DMSO en 20 µM de solución ATP como un control positivo y una solución obtenida al disolver DMSO en 50 mM de regulador de pH HEPES (pH 7.5) como un control negativo.

(2) Detección de la reacción enzimática

Después de la reacción enzimática, 5 µl cada uno de una solución de europio (una solución obtenida al disolver IgG anti-ratón-criptato [SCETI Medical Labo K.K.] y anticuerpo anti-fosforilación S6K [Thr389] [Cell Signaling

Technology Inc.] en 50 mM de HEPES [pH 7.5], 100 mM de EDTA, y 1.5 mg/ml de BSA) y una solución de XL665 (una solución obtenida al disolver Streptavidin-XL 665 [SCETI Medical Labo K.K.] en 50 mM de HEPES [pH 7.5], 100 mM de EDTA, KF 0.8 M, y 1.5 mg/ml de BSA) se añadieron en este orden y se mezclaron y la mezcla resultante se dejó reposar durante la noche a 4°C. Al día siguiente, la mezcla se regresó a la temperatura ambiente y después se irradió con luz de excitación de 337 nm y fluorescencia a 620 y 665 nm se midió con RUBYstar (BMG LABTECH JAPAN Ltd.).

La actividad inhibitoria de mTOR (%) se calculó usando la relación calculada a partir de los valores medidos como un indicador de la actividad enzimática. Aquí, la relación se calculó por la siguiente fórmula (1).

Relación = 10,000 x fluorescencia a 665 nm/fluorescencia a 620 nm (1).

La actividad inhibitoria de la enzima mTOR (%) se calculó por la siguiente fórmula (2).

Actividad inhibitoria de enzima mTOR (%) = 100 x [(P - S) / (P - N)] (2).

P: Relación en pocillo de control positivo.

N: Relación en pocillo de control negativo.

S: Relación en pocillo que contenía el compuesto de prueba.

Además, se creó una curva óptima usando las

concentraciones de las soluciones de compuesto de prueba diluidas en serie y actividad inhibitoria de enzima mTOR (%) a cada concentración para obtener la concentración que mostraba 50% de inhibición como el valor IC50 de la actividad inhibitoria de enzima mTOR.

Los valores de IC_{50} contra mTOR de los compuestos de los ejemplos 8 a 9, 11, 57, 60, 62 a 71, 75 a 76, 79, 83, 85, 96, 98, 101 a 102, 105 a 113, 115 a 117, 120, 122 a 127, 130, y 134 fueron más bajos de 10 nM, y aquellos de los compuestos de los ejemplos 1 a 3, 5, 10, 13 a 14, 38, 49, 51, 53, 56, 58 a 59, 61, 77, 80 a 82, 84, 86 a 87, 89 a 95, 97, 99 a 100, 103 a 104, 114, 119, 129, y 131 a 132 fueron de 10 nM o más altos y más bajos que 30 nM, y aquellos de los compuestos de los ejemplos 4, 16, 19 a 20, 23, 25, 27, 30 a 31, 39, 41 a 42, 45 a 46, 50, 52, 54 a 55, y 88 fueron 30 nM o más altos y más bajos que 100 nM, y aquellos de los compuestos de los ejemplos 6, 7, 15, 17, 18, 24, 26, 28, 29, 34, 36, 37, 40, 43, 47, 48, y 128 fueron 100 nM o más altos y más bajos que 500 nM, y aquellos de los compuestos de los ejemplos 21, 22, 32, 33, 35, 44, 72, y 73 fueron 500 nM o más altos.

Ejemplo de prueba 3

Ensayo de compuesto de prueba *in vitro*: prueba de inhibición de crecimiento celular

Después de que una cepa de células cancerosas cultivadas se trató con un compuesto de prueba durante un

periodo predeterminado, se llevó a cabo una prueba de inhibición de crecimiento celular al medir el recuento de células vivas por el método de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT).

La cepa de células cancerosas endometriales humanas AN3CA, cepa de células cancerosas ováricas humanas IGROV1 y cepa de células cancerosas de colon humano HT29 fueron sembradas en una placa de 96 pocillos a 500, 1,000 y 5,000 células, respectivamente, por pocillo. Al día siguiente de la siembra, un compuesto de prueba que tenía una concentración predeterminada fue añadido y el cultivo se continuó a 37°C en 5% de CO_2 durante 3 días. El día final del cultivo, solución de reacción MTT se añadió y la mezcla resultante se hizo reaccionar durante 4 horas para formar formazan mediante deshidrogenasas contenidas en células vivas. Posteriormente, el caldo de cultivo se retiró, se añadió DMSO para solubilizar formazan y la cantidad de formazan producida se determinó al medir la absorbancia a 540 nm usando un lector de microplaca.

Ya que las correlaciones de la cantidad de formazan producida y el recuento de células vivas se habían confirmado, el índice de crecimiento celular se calculó por la siguiente fórmula.

Índice de crecimiento celular (T/C%) después de la adición de compuesto de prueba = 100 x [(B - C) / (A - C)]

371

A: Absorbancia de pocillo que no contenía compuesto de prueba (día del cultivo final)

B: Absorbancia de pocillo que contenía compuesto de prueba (día del cultivo final)

C: Absorbancia de pocillo inmediatamente antes de la adición de compuesto de prueba (al día siguiente de la siembra de células)

Además, el índice de crecimiento celular a cada concentración de soluciones de compuesto de prueba diluidas en serie fue obtenido, y la concentración del compuesto de prueba que se traducía en una velocidad de crecimiento de 50% se obtuvo como el valor GI50 a partir de dos concentraciones que incluía el 50% entre ellas y los índices de crecimiento fueron seleccionados.

Los compuestos de los ejemplos 1 a 43, 45 a 73, 75 a 77, 79 a 117, 119 a 120, y 122 a 134 en la presente solicitud exhibieron un efecto anti-celular contra la cepa de células cancerosas endometriales humanas AN3CA, cepa de células cancerosas ováricas humanas IGROV1 y cepa de células cancerosas de colon humano HT29 a concentraciones de 5 µM o menos.

Ejemplo de prueba 4

Ensayo de compuesto de prueba *in vivo*: Ensayo de inhibición de fosforilación de Akt y S6 en xenoinjerto

Una sección de tumor se preparó a partir de una

372

masa tumoral AN3CA de cepa celular cancerosa endometrial humana formada en un ratón desnudo hembra como un tumor transplantado subcutáneamente y un modelo de xenoinjerto se preparó al transplantar subcutáneamente el tumor a un ratón desnudo hembra. El compuesto de prueba a una concentración determinada fue administrado oralmente. Después de un tiempo predeterminado, el ratón anestesiado fue exsanguinado hasta la muerte y se aisló una masa de tumor. La masa de tumor se trituró usando un regulador de pH de lisis que contenía inhibidores de proteasas y enzimas de desfosforilación (Cell Signaling Technology, Inc.) y el sobrenadante se separó por centrifugación para obtener un extracto de tumor. El contenido de proteínas del extracto de tumor se midió usando el Kit de Ensayo de Proteína DC (Bio-Rad Laboratories, Inc.) y las condiciones de fosforilación de Akt (treonina 308) y S6 (serina 235 y 236) fueron analizadas mediante una técnica usual de western blotting usando extractos de tumor que contenían la misma cantidad de proteína. El anticuerpo primario y el anticuerpo secundario usados para detectar cada molécula fueron anticuerpo anti-fosfo-Akt (T308) de conejo y anticuerpo IgG anti-conejo de cabra marcado con HRP o anticuerpo anti-fosfo-S6 (S235/236) de ratón y anticuerpo IgG anti-ratón de

323

mg/kg después de 6 horas a partir de la dosificación en el xenoinjerto.

Los compuestos de los ejemplos 3, 8, 57, 60 a 65, 68 a 71, 75 a 77, 79 a 86, 90, 92 a 93, 96, 98, 100 a 116, 119, 130 a 134 en la presente solicitud exhibieron más de 90% de inhibición de la fosforilación de S6 a la dosis de 10 mg/kg después de 6 horas a partir de la dosificación en el xenoinjerto.

Los compuestos de los ejemplos 66 a 67, 88 a 89, 95, 97, 117, 129 en la presente solicitud exhibieron 70% a 90% de inhibición de la fosforilación de S6 a la dosis de 10 mg/kg después de 6 horas a partir de la dosificación en el xenoinjerto.

Ejemplo de prueba 5

Ensayo de compuesto de prueba *in vivo*: Ensayo de efecto antitumor usando modelo de transplante subcutáneo de ratón

Se preparó una sección de tumor a partir de una masa de tumor de cepa de células cancerosas endometriales humanas AN3CA formada en un ratón desnudo hembra como un tumor transplantado subcutáneamente y luego un modelo de xenoinjerto se preparó al transplantar la sección de tumor en un ratón desnudo hembra. Ratones que portaban tumor que tenían un volumen de tumor estimado (diámetro largo x diámetro

corto x diámetro corto/2) de 80 a 200 mm^3 fueron divididos, de tal forma que no hubiera una diferencia significativa en el volumen de tumor estimado medio y peso corporal en comparación con el grupo de control negativo para llevar a cabo la prueba. El compuesto de prueba se administró oralmente a una dosis predeterminada durante 8 días consecutivos. Al día siguiente del día de administración final, los ratones portadores de tumor fueron anestesiados y exsanguinados hasta la muerte y una masa del tumor se aisló para medir el peso del tumor (los compuestos de los ejemplos 1, 3, 6, 8, 11, 12 y 14). Además, como una prueba similar, el compuesto de prueba se administró oralmente durante 5 días consecutivos, los animales fueron sacrificados el día de administración final y el peso del tumor se midió (los compuestos de los ejemplos 60, 63, 75, 77, 79, 89, 92, 107, 108, 109, 110 y 127).

En todas las pruebas, el efecto antitumor se calculó por la siguiente fórmula.

{1 - (peso de tumor en grupo de tratamiento con compuesto/peso de tumor en grupo de control negativo)} x 100

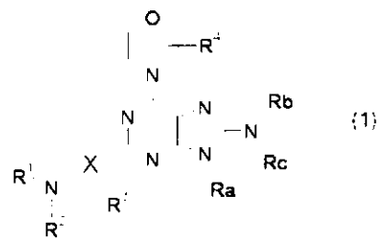
Los resultados se muestran en la tabla 19.

Tabla 19

	Dosis (mg/kg/día)	Efecto antitumor (índice de inhibición de crecimiento de tumor)
Compuesto del Ejemplo 1	10	92
	5	79
Compuesto del Ejemplo 2	10	70
	5	44
Compuesto del Ejemplo 3	10	86
	5	75
Compuesto del Ejemplo 6	10	69
	5	66
Compuesto del Ejemplo 8	5	93
	2.5	72
Compuesto del Ejemplo 10	20	73
	10	39
Compuesto del Ejemplo 11	5	85
	2.5	68
Compuesto del Ejemplo 12	20	71
	10	61
Compuesto del Ejemplo 14	10	82
	5	64
Compuesto del Ejemplo 53	10	68
	5	45
Compuesto del Ejemplo 54	20	82
	10	74
Compuesto del Ejemplo 55	20	59
	10	32
Compuesto del Ejemplo 60	6	89
	1.5	64
Compuesto del Ejemplo 63	3.5	88
	0.875	52
Compuesto del Ejemplo 75	7.5	77
	1.875	44
Compuesto del Ejemplo 77	15	84
	3.75	47
Compuesto del Ejemplo 79	10	59
	2.5	27
Compuesto del Ejemplo 81	10	74
	5	37
Compuesto del Ejemplo 88	10	54
	5	30
Compuesto del Ejemplo 89	10	69
	5	56
Compuesto del Ejemplo 90	10	80
	5	40
Compuesto del Ejemplo 92	10	61
	5	52
Compuesto del Ejemplo 93	5	54
	2.5	42
Compuesto del Ejemplo 95	10	62
	5	44
Compuesto del Ejemplo 100	5	62
	2.5	53
Compuesto del Ejemplo 101	5	69
	2.5	42
Compuesto del Ejemplo 102	5	64
	2.5	54
Compuesto del Ejemplo 107	5	76
	1.25	46
Compuesto del Ejemplo 108	10	82
	2.5	53
Compuesto del Ejemplo 109	7.5	80
	1.875	42
Compuesto del Ejemplo 110	7.5	73
	1.875	43
Compuesto del Ejemplo 127	10	79
	5	69

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo:



(1)

caracterizados porque

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un átomo de hidrógeno,

X representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno,

R^3 representa uno o más sustituyentes presentes en un átomo de carbono que constituye X que cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener

uno o más sustituyentes, un grupo amino, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo,

R^4 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno,

Ra representa un grupo representado por-Y-R^5, en donde

Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileno de C_1-C_6, y

R^5 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo tetrahidrofuranilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo tetrahidropiranilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes, y

Rb y Rc cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes o un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc se unen, pueden formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizados porque caracterizados porque

379

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, o un átomo de hidrógeno,

X representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno,

R^3 representa uno o más sustituyentes presentes en un átomo de carbono que constituye X que cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo amino, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo,

R^4 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente

Grupo A o un átomo de hidrógeno,

Ra representa un grupo representado por-Y-R^5, en donde

Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileno de C_1-C_6,

R^5 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo tetrahidrofuranilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, un grupo tetrahidropiranilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados desde el siguiente Grupo B, un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo D, un grupo piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo B, o un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo D, y

Rb y Rc cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo E o un átomo de hidrógeno, o Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc se unen, forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo E:

Grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un

grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, y un grupo oxo;

Grupo B: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, y un grupo alquilcarbonilamino de C_1-C_6;

Grupo D: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilcarbonilo de C_3-C_8, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 alquilcarbonilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, y un grupo arilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, y

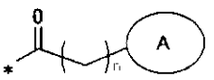
Grupo E: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo formilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilamino de

382

C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilamino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilamino que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilaminoalquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilo de C_1-C_6 alquilaminoalquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilaminoalquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilalquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados

del Grupo A, un grupo oxo, un grupo alquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo cicloalquilcarbonilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 alquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilaminocarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo alquilaminosulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilaminosulfonil de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo dialquilaminocarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo arilsulfonilo que puede tener uno o más sustituyentes

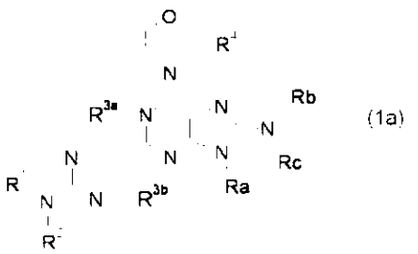
seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilsulfonilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilalquilsulfonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilalquilcarbonilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, y un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



(2)

en donde n es cualquiera de 0 a 3, el Anillo A representa cualquiera de un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piridina, un anillo de morfolina, y un anillo de piperazina, y un átomo de carbono que constituye el anillo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A.

3. Un compuesto representado por la fórmula general (1a) o una sal del mismo:



(1a)

caracterizados porque R^2, R^3, R^4, y Ra a Rc tienen el mismo significado que se define en [2] y R^{3a} y R^{3b} cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6 que

385

puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo alquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo A, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno:

Grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, y un grupo oxo.

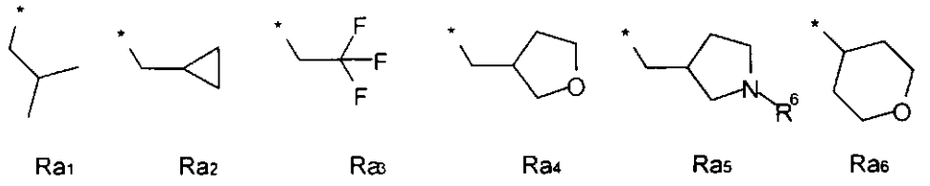
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o una sal del mismo, caracterizados porque R^{3a} y R^{3b} cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo haloalquilo de C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, caracterizados porque R^1 y R^2 son una combinación de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un átomo de hidrógeno o ambos representan un átomo de hidrógeno.

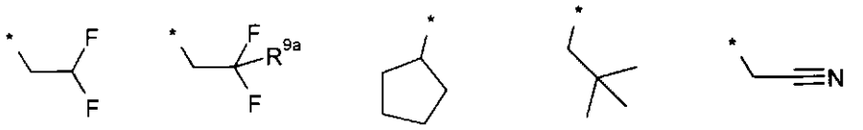
386

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo, caracterizados porque R^4 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal del mismo, caracterizados porque Ra representa cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Ra_1 a Ra_{11}:



Ra_1 Ra_2 Ra_3 Ra_4 Ra_5 Ra_6



Ra_7 Ra_8 Ra_9 Ra_{10} Ra_{11}

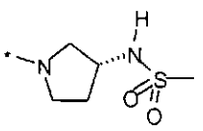
en donde, en la fórmula Ra_5, R^6 representa -SO_2R^8 o COR^8-, en donde R^8 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes, y, en la fórmula Ra_8, R^{9a} representa un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo aminoalquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o

387

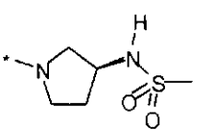
más sustituyentes seleccionados del Grupo A, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo, caracterizados porque, cuando Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc están unidos, forma un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, la porción de grupo heterocíclico que contiene nitrógeno alicíclico de 4 a 7 miembros es un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperazina, o un anillo de piperidina.

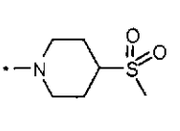
9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo, caracterizados porque Rb, Rc, o un grupo formado por Rb y Rc, junto con el átomo de nitrógeno al que Rb y Rc se unen son cualquiera seleccionado de las siguientes fórmulas Rbc1 a Rbc80:



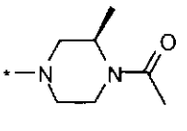
Rbc47



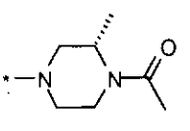
Rbc48



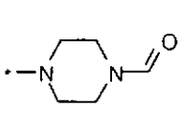
Rbc49



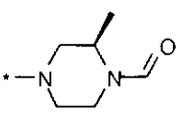
Rbc50



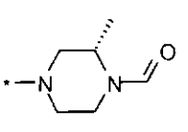
Rbc51



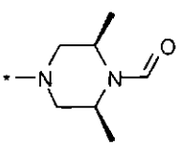
Rbc52



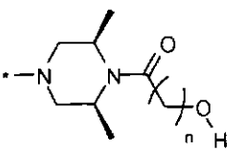
Rbc53



Rbc54

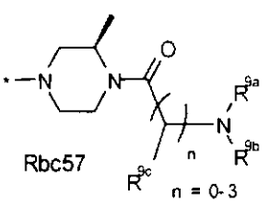


Rbc55



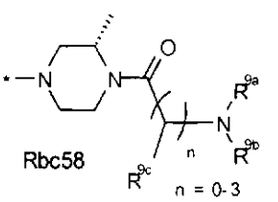
n = 0-3

Rbc56



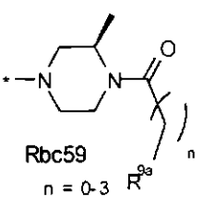
n = 0-3

Rbc57



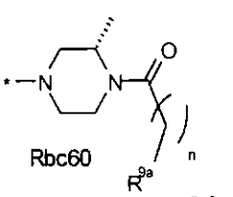
n = 0-3

Rbc58



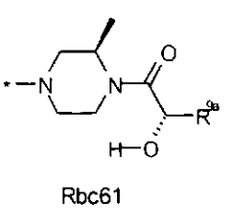
n = 0-3

Rbc59

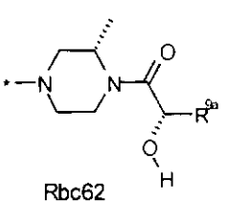


n = 0-3

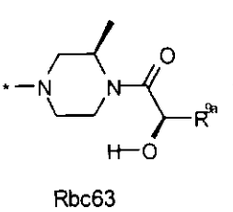
Rbc60



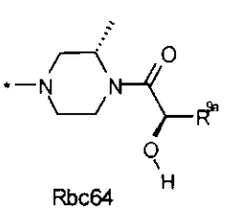
Rbc61



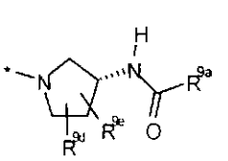
Rbc62



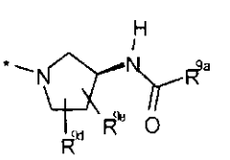
Rbc63



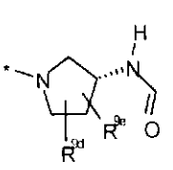
Rbc64



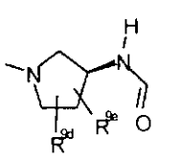
Rbc65



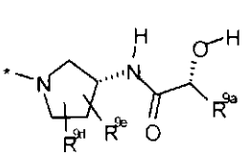
Rbc66



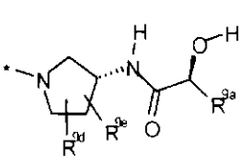
Rbc67



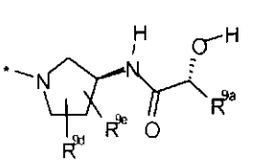
Rbc68



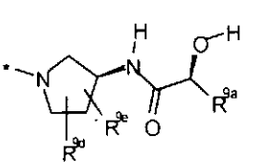
Rbc69



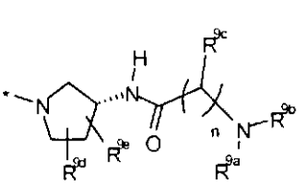
Rbc70



Rbc71

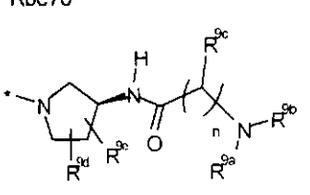


Rbc72



n = 0-3

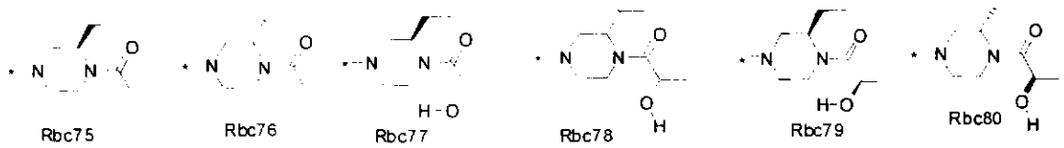
Rbc73



n = 0-3

Rbc74

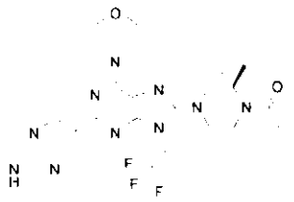
390



Rbc75 Rbc76 Rbc77 Rbc78 Rbc79 Rbc80

en donde, en las fórmulas Rbc1 a Rbc80, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo aminoalquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, o un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, y R^{9d} y R^{9e} cada uno representa independientemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo aminoalquilo de C_1-C_6, un grupo alquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo dialquilamino de C_1-C_6 alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxialquilo de C_1-C_6, un grupo carboxialquilo de C_1-C_6, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo representado por NH-R^{10}, o un grupo representado por $NR^{10}R^{11}$.

10. Un compuesto representado por una fórmula general (1b) o una sal del mismo:



33. Un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo.

34. Un inhibidor del objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo.

35. Un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3k) y el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo.

36. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo como un ingrediente activo.

37. Un agente antitumor caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo como un ingrediente activo.

399

38. El agente antitumor de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el tumor se selecciona del siguiente grupo: tumor de cerebro, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata y melanoma.

39. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

40. Un agente terapéutico para un tumor que tiene una mutación de PTEN (homólogo de fosfato y tensina) caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo como un ingrediente activo.

41. Un agente terapéutico para un tumor que tiene sobre-expresión de PI3k (fosfatidilinositol 3-cinasa) caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo como un ingrediente activo.

42. Un agente terapéutico para un tumor que tiene una mutación de PI3k (fosfatidilinositol 3-cinasa) caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo como un ingrediente activo.

43. Un agente terapéutico para un tumor con un

nivel de fosforilación activado de Akt caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo como un ingrediente activo.

44. Un método para tratar un tumor caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo.

45. El método para tratar un tumor de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el tumor se selecciona del siguiente grupo: tumor del cerebro, tumor ovárico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata y melanoma.

46. Un método para tratar un tumor que tiene una mutación de PTEN (homólogo de fosfato y tensina) caracterizado porque comprende administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo.

47. Un método para tratar un tumor que tiene sobreexpresión de PI3k (fosfatidilinositol 3-cinasa) caracterizado porque comprende administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal del mismo.

48. Un método para tratar un tumor que tiene una mutación de PI3k (fosfatidilinositol 3-cinasa) caracterizado

401

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial De La Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(10) Número de Publicación Internacional:

(43) Fecha de publicación internacional:

22 abril 2010 (22.04.2010)

PCT WO 2010/044401 A1

(51) Clasificación[7] de patente internacional:
C07D 473/34 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/JP2009/067738

(22) Fecha de presentación internacional: 13 octubre 2009 (13.10.2009)

(25) Idioma de Presentación: Japonés

(26) Idioma de Publicación: Japonés

(30) Datos de prioridad:
2008-264797 14 octubre 2008 (14.10.2008) / JP
2009-121690 20 mayo 2009 (20.05.2009) JP

(71) Solicitante: *(para todos los Estados designados excepto US):* (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 1038426 Tokio (JP).

(72) Inventores; y
(71) Solicitantes/Inventores: *(para US únicamente):* NAKAYAMA, Kiyoshi. SUGITA, Kazuyuki. SETOGUCHI, Masaki. TOMINAGA, Yuichi. SAITOU, Masanori. ODAGIRI, Takashi.

(74) Agente: ISHIBASHI Koki et al.; T1340081 Tokio (JP).

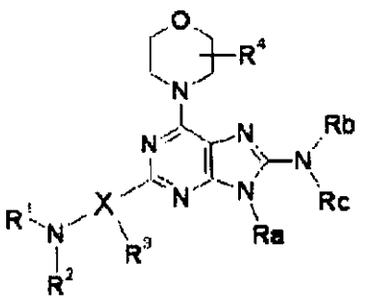
(81) Estados designados: *(a menos que se indique los contrario, para cada tipo de protección nacional disponible):* AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique los contrario, para cada tipo de protección regional disponible):* Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

— *con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

(54) Título: DERIVADO DE MORFOLINOPURINA



(1)

(57) Resumen: Se describe un compuesto novedoso que puede inhibir fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y/o el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y tiene una actividad antitumor. Se describe específicamente un compuesto que puede inhibir PI3K y/o mTOR, tiene actividad antitumor y es representado por la fórmula (1) que tiene varios sustituyentes. [En la fórmula (1), R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^b, R^c y X son como se define en la descripción.]

403

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-056552- -00000-0000

Fecha: 2011-05-09 15:23:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 403

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D´ ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

REFERENCIA	Radicación No.	11 056552
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/67738
	Fecha inicio fase nacional	14/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 8 9 0 2

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 JUN. 2011.
adpa11