

DERIVADOS DE QUINOLIZINONA COMO INHIBIDORES DE PI3K

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de quinolizina, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, combinaciones con medicamento adecuado, composiciones farmacéuticas que los contengan, métodos de fabricación de derivados de quinolizina y su uso como inhibidor de PI3K.

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de la India Número 2182/MUM/2014, presentada el 4 de julio de 2014, cuya divulgación se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La transformación celular oncogénica y el cáncer se asocian con la señalización de PI3K mejorada como resultado de la activación mutacional y la sobreexpresión de PI3K clase I y la inactivación genética o epigenética de PTEN (Ali et al., *J. Natl Cancer Inst.* 1991, 1922-1932; Cantley et al., *Science* 2002, 296, 1655-1657; Campbell et al., *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681; Cully et al., *Nat.*

Rev. Cancer 2006, 6, 184-192; Vogt et al., *Trends Biochem. Sci.* 2007, 32, 342-349). Las fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), una familia de enzimas de lípidos cataliza la fosforilación de 3-OH del anillo inositol. Tiene un papel central en la regulación de una amplia gama de procesos celulares, incluida la activación del metabolismo y supervivencia, motilidad, diferenciación y activación celular (Vanhaesebroeck et al., *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535). Se estima que la vía de señalización de PI3K tiene abajo de 50-100 efectores descendentes en cada célula eucariota. Estas enzimas de lípidos se clasifican en 3 clases principales, I, II y III, con base en su estructura y su especificidad de sustrato *in vitro* (M. Wymann y Pirola L., *Biochim. Biophys. Acta* 1998, 1436, 127). Estas PI3K quinasas clase I incluyen cuatro isoformas: PI3K α , β , γ y δ . Ambas PI3K α y PI3K β son conocidas por ser expresadas ubicuamente, mientras que PI3K γ y PI3K δ están restringidas principalmente a células hematopoyéticas (Vanhaesebroeck et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.* 1997, 94, 4330-4335). La subunidad catalítica de las isoformas p110 α , p110 β y p110 δ está constitutivamente unida a una subunidad reguladora p85. También es importante saber que sólo las isoformas clase I fosforilan los lípidos de inositol para formar segundas fosfoinositidas mensajeras, específicamente convirtiendo PIP2 a PIP3 en la membrana

celular, que entonces recluta las proteínas de señalización descendente como la quinasa tirosina de Bruton (Btk), la quinasa dependiente de fosfatidilinositol (Pdk), GRP1 y Akt (Vanhaesebroeck *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010, 11, 329-41; Cantrell *et al.*, *J. Cell. Sci.* 2001, 114, 1439-45; Ju He *et al.*, *J. Lipid Res.* 2008, 48, 1807-1815). La activación de la vía de PI3K no es sólo vía RTKs, sino también por RAS y GPCR (Irene Brana and Lillian L Siu., **BMC Medicine** 2012,10, 161). La activación de la vía de PI3K por la proteína RAS es por interacción directa con subunidades de p110 α y p110 γ y p110 δ , mientras que los GPCRs pueden interactuar con las subunidades de p110 β y p110 γ (Vanhaesebroeck *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010, 11, 329-341).

El modo de regulación por señalización ascendente también difiere entre las cuatro isoformas de PI3K. La isoforma γ está vinculada a receptores acoplados a proteína G, mientras que las isoformas PI3K α y PI3K δ son activadas por las señales de las quinasas tirosina del receptor. Sin embargo la isoforma PI3K β puede aceptar la entrada de ambas quinasas tirosina del receptor y de receptores acoplados a proteína G (Kang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.* 2006, 103, 1289-94).

La actividad de la PI3K se antagoniza funcionalmente por homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN),

un gen supresor de tumor que codifica una fosfatasa de lípido que elimina el fosfato de la posición 3-OH de las 3-fosfoinositidas, reduciendo el grupo celular de PI(3,4,5)P3 convirtiéndolo de vuelta a PI(4,5)P2 (Liu et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009, 8, 627-44). La pérdida de la expresión de PTEN ha demostrado activar la vía de PI3K/Akt/mTOR y también se correlaciona con el mal pronóstico y de tal modo la supervivencia reducida en el cáncer humano (LoPiccolo et al., *Drug Resist. Updat.* 2008, 11, 32-50).

Las mutaciones de PIK3CA se reportan en varios tipos de cáncer, incluyendo glioblastoma multiforme, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal y carcinoma hepatocelular. Las mutaciones de PIK3CA son oncogénicas por sí promoviendo la formación del tumor en varios modelos preclínicos sin otras aberraciones moleculares (Ikenoue et al., *Cáncer res.* 2005, 65, 4562-4567; Isakoff et al., *Cancer Res.* 2005, 65, 10992-11000; Zhao et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 2005, 102, 18443-18448). PI3K α es la isoforma más frecuentemente encontrada mutada en cánceres humanos. Se ha informado que en el gen PIK3CA, el 80% de las mutaciones se agrupan en tres focos en el gen p110 α que codifica la subunidad catalítica: dos en el dominio helicoidal (E542K y E545K) y en el dominio de cinasa (H1047R) (Zhao et al., *Oncogene* 2008, 27, 5486-

5496). Sin embargo estas mutaciones somáticas son agrupadas en dos focos: exón 9 en el dominio helicoidal de p110 α son comunes en el cáncer colorrectal, cáncer escamoso cervical y cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y exón 20 en el dominio de cinasa de p110 α son comunes en el cáncer uterino, de mama y de ovario (Janku *et al.*, *PLOS One* 2011, 7, 6).

Las isoformas no alfa de PI3Kclase I no tienen ninguna mutación específica de cáncer, pero su expresión diferencial se ha observado en varios tipos de cáncer. Los datos registrados también sugieren la implicación de las isoformas no alfa de PI3K clase I en tumores sólidos. Estudios recientes muestran que ciertas líneas celulares de cáncer en humanos deficientes de PTEN son sensibles a la inactivación de p110 β en lugar de p110 α (Wee *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 2008, 105, 13057-62; Torbett *et al.*, *Biochem. J.* 2008, 415, 97 - 110). Los estudios *in vivo* sin embargo sugieren que la dirección específica de la isoforma p110 δ puede ser citotóxica para las células B con mínima toxicidad para otros tipos de células hematopoyéticas. Para comprender claramente el papel funcional de p110 δ en las células B, se encontró que la expresión forzada de p110 δ mejora el potencial transformador en las líneas celulares (Kang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 2006, 103, 1289-94). En la leucemia mieloblástica aguda, la isoforma p110 δ

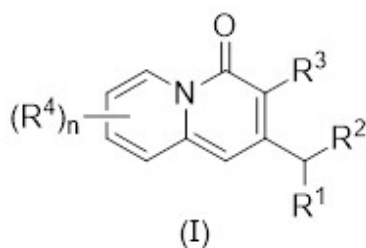
es constantemente sobreexpresada y los inhibidores de p110 δ interfieren específicamente con el crecimiento de estas células leucémicas, lo que sugiere un papel para p110 δ en la leucemogénesis (Samuels *et al.*, *Science* 2004, 304, 554; 5 Sujobert *et al.*, *Blood* 2005, 106, 1063-6). Sin embargo, P110 γ es específicamente sobreexpresado en la neoplasia intraepitelial pancreática humana y el carcinoma ductal, lo que se correlaciona con el aumento de los niveles de PIP₃ y Akt fosforilada (Edling *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2010, 16, 10 4928-4937; El Haibi *et al.*, *Mol. Cancer* 2010, 9, 85). El aumento de la expresión de p110 γ también se observa en la leucemia mieloide crónica (Hickey y Cotter, *J. Biol Chem.* 2006, 281, 2441-50; Knobbe *et al.*, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2005, 31, 486-90).

15 Por lo tanto, es evidente que las PI3Ks clase I participan en el mecanismo de supervivencia y progresión del cáncer de muchos tipos y por lo tanto es uno de los más buscados después de los objetivos en la terapéutica del cáncer. Por lo tanto, la dirección de PI3K en sí o 20 efectores descendentes de PI3K es un enfoque que tiene el potencial para ser de enorme beneficio terapéutico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona 25 un compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su

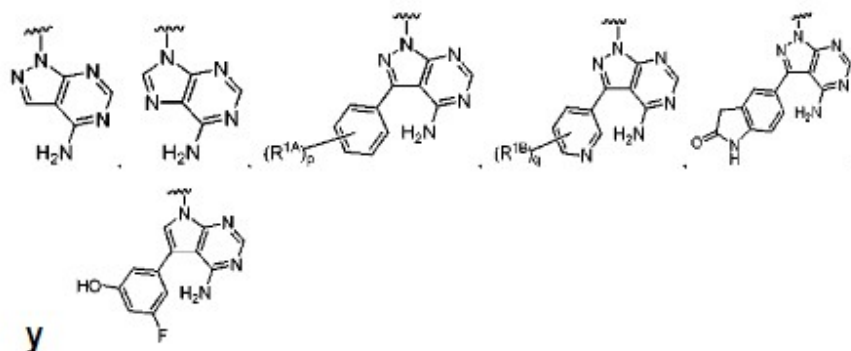
estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su combinación con el medicamento adecuado, su composición farmacéutica y su uso como inhibidor de PI3K



en donde,

10 R^1 se selecciona de:

a)



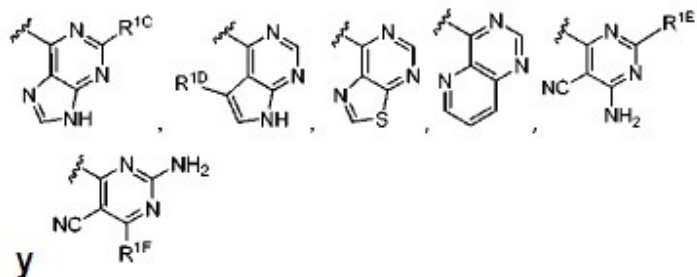
en donde,

20 R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo y -NHSO₂CH₃;

R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidroxilo, alcoxi y -NHSO₂CH₃; o

b) -NH- R^{1a} ; en donde R^{1a} se selecciona de

25



5

en donde,

R^{1C} se selecciona de hidrógeno, halógeno y amino;
 R^{1D} se selecciona de halógeno y ciano; R^{1E} se selecciona de
 hidrógeno y amino; R^{1F} se selecciona de hidrógeno, halógeno
 10 y alquilo;

R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido
 o no sustituido, hidroxialquilo, $-OR^5$, $-(CH_2)_mNR^6R^7$, $y^-C(=O)-$
 NR^6R^7 ;

R^3 se selecciona de arilo sustituido o no
 15 sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, y
 cicloalqueno sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona independientemente en cada
 ocurrencia de halógeno sustituido o alquilo no sustituido,
 arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o
 20 no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido,
 carbociclo sustituido o no sustituido, y $-OR^5$;

R^5 es alquilo sustituido o no sustituido;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente
 seleccionados de hidrógeno y alquilo sustituido o no
 25 sustituido;

n es un entero seleccionado de 0, 1 y 2;

m es un entero seleccionado de 1, 2, 3 y 4;

p es un entero seleccionado de 0, 1 y 2; y

q es un entero seleccionado de 0, 1 y 2;

5 en donde:

cuando un grupo 'alquilo' es sustituido, es sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo (=O), halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(alquilo)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$, y $-N(alquilo)R^8$;

10

cuando 'cicloalquilo', 'cicloalquenilo' y 'carbociclo' se sustituyen, cada uno de ellos se sustituye con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo (=O), halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(alquilo)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$, y $-N(alquilo)R^8$;

15

20

cuando el grupo 'arilo' es sustituido, es sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-O-alquilo$, $-O-$

25

perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -
 SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -
 N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo,

-C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)N(H)cicloalquilo, -
 5 C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -
 C(=O)OH, y -C(=O)O-alquilo;

cuando el grupo 'heteroarilo' se sustituye, se
 sustituye con 1 a 3 sustituyentes independientemente
 seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo,
 10 alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno,
 heterociclilo, -O-alquilo, O-perhaloalquilo, -
 N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂-
 perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo,
 -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH₂, -
 15 SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, y
 -C(=O)O-alquilo;

cuando el 'heterociclilo' y el 'heterociclo' se
 sustituyen, cada uno de ellos se sustituye ya sea en un
 átomo de anillo de carbono o un átomo de anillo hetero, y
 20 cuando se sustituye en un átomo de anillo de carbono, se
 sustituye con 1 a 3 sustituyentes independientemente
 seleccionados de halógeno, nitro, ciano, oxo (=O), alquilo,
 alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno,
 arilo, heteroarilo, heterociclilo, -SO₂R^{8a}, -OR^{8b}, -
 25 C(=O)OR^{8a}, -OC(=O)R^{8a}, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)N(alquilo)R⁸, -

$N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$, y $-N(\text{alquilo})R^8$; y cuando el grupo heterocíclico es sustituido en un anillo de nitrógeno, es sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8c}$, $C(=O)OR^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, y $-C(=O)N(\text{alquilo})R^8$;

R^8 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

R^{8a} es seleccionado del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

R^{8b} es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico; y

R^{8a} es seleccionado del grupo que consiste de alquilo, hidroxialquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

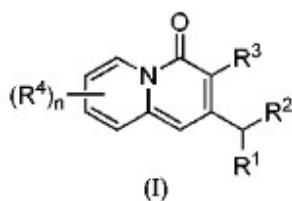
En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I) un portador farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno en respuesta a la inhibición de la actividad de PI3K en un mamífero que

padece el mismo, que comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I).

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su combinación con el medicamento adecuado, su composición
10 farmacéutica y su uso como inhibidor de PI3K



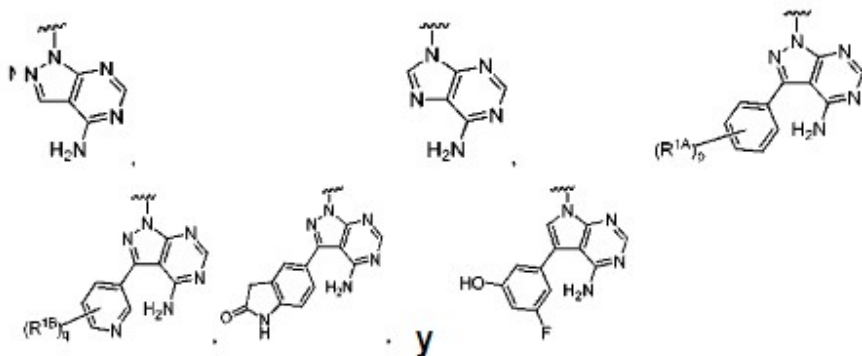
15

en donde,

R¹ se selecciona de:

a)

20

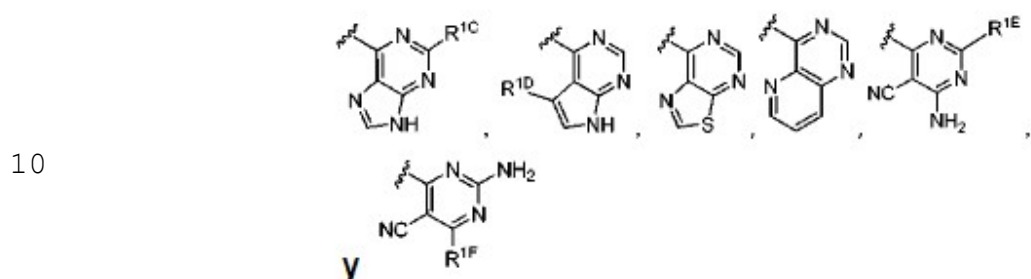


25 en donde,

R^{1A} se selecciona independientemente en cada
ocurrencia de halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo y -
NHSO₂CH₃;

R^{1B} se selecciona independientemente en cada
ocurrencia de hidroxilo, alcoxi y -NHSO₂CH₃; o

b) -NH- R^{1a} ; en donde R^{1a} se selecciona de



en donde,

R^{1C} se selecciona de hidrógeno, halógeno y amino;
15 R^{1D} se selecciona de halógeno y ciano; R^{1E} se selecciona de
hidrógeno y amino; R^{1F} se selecciona de hidrógeno, halógeno
y alquilo;

R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido
o no sustituido, hidroxialquilo, -OR⁵, -(CH₂)_mNR⁶R⁷, y ⁻C(=O)-
20 NR⁶R⁷;

R^3 se selecciona de arilo sustituido o no
sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, y
cicloalqueno sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona independientemente en cada
25 ocurrencia de halógeno sustituido o alquilo no sustituido,

arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, carbociclo sustituido o no sustituido, y $-OR^5$;

R^5 es alquilo sustituido o no sustituido;

5 R^6 y R^7 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

n es un entero seleccionado de 0, 1 y 2;

m es un entero seleccionado de 1, 2, 3 y 4;

10 p es un entero seleccionado de 0, 1 y 2; y

q es un entero seleccionado de 0, 1 y 2;

en donde:

cuando un grupo 'alquilo' es sustituido, es sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente
 15 seleccionados de oxo ($=O$), halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(\text{alquilo})R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$, y $-N(\text{alquilo})R^8$;

20 cuando 'cicloalquilo', 'cicloalquenilo' y 'carbociclo' se sustituyen, cada uno de ellos se sustituye con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo ($=O$), halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, perhaloalquilo, arilo,
 25 heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8a}$, -

$C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(\text{alquilo})R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$, y $-N(\text{alquilo})R^8$;

cuando el grupo 'arilo' es sustituido, es sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)N(H)cicloalquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, y -C(=O)O-alquilo;

cuando el grupo 'heteroarilo' se sustituye, se sustituye con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, -O-alquilo, O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, y -C(=O)O-alquilo;

cuando el 'heterociclilo' y el 'heterociclo' se sustituyen, cada uno de ellos se sustituye ya sea en un

átomo de anillo de carbono o un átomo de anillo hetero, y cuando se sustituye en un átomo de anillo de carbono, se sustituye con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, oxo (=O), alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocicliclo, $-\text{SO}_2\text{R}^{8a}$, $-\text{OR}^{8b}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{8a}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{8a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8a}$, $-\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, y $-\text{N}(\text{alquilo})\text{R}^8$; y cuando el grupo heterocíclico es sustituido en un anillo de nitrógeno, es sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{8a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8c}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{8a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})\text{R}^8$;

R^8 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocicliclo;

R^{8a} es seleccionado del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocicliclo;

R^{8b} es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocicliclo; y

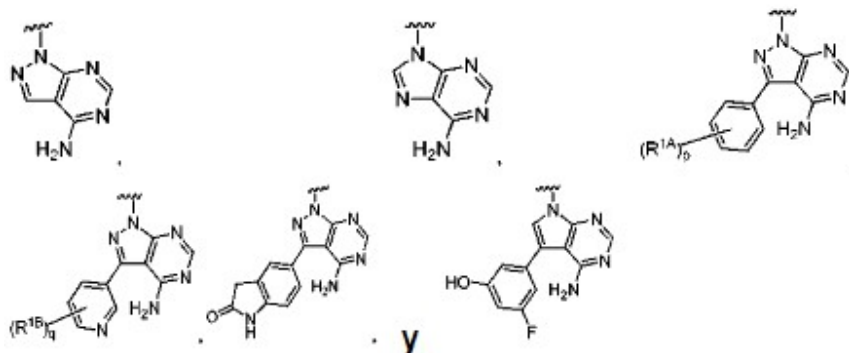
R^{8a} es seleccionado del grupo que consiste de alquilo, hidroxialquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y

heterociclico.

En modalidades particulares, R^1 se selecciona de

a)

5



en donde,

10

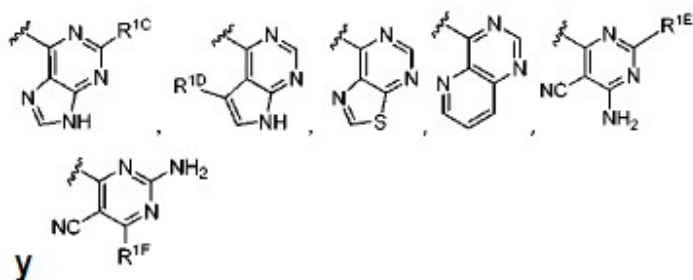
R^{1A} se selecciona independientemente en cada
ocurrencia de halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo y -
NHSO₂CH₃;

R^{1B} se selecciona independientemente en cada
ocurrencia de hidroxilo, alcoxi y -NHSO₂CH₃; o

15

b) -NH- R^{1a} ; en donde R^{1a} se selecciona de

20



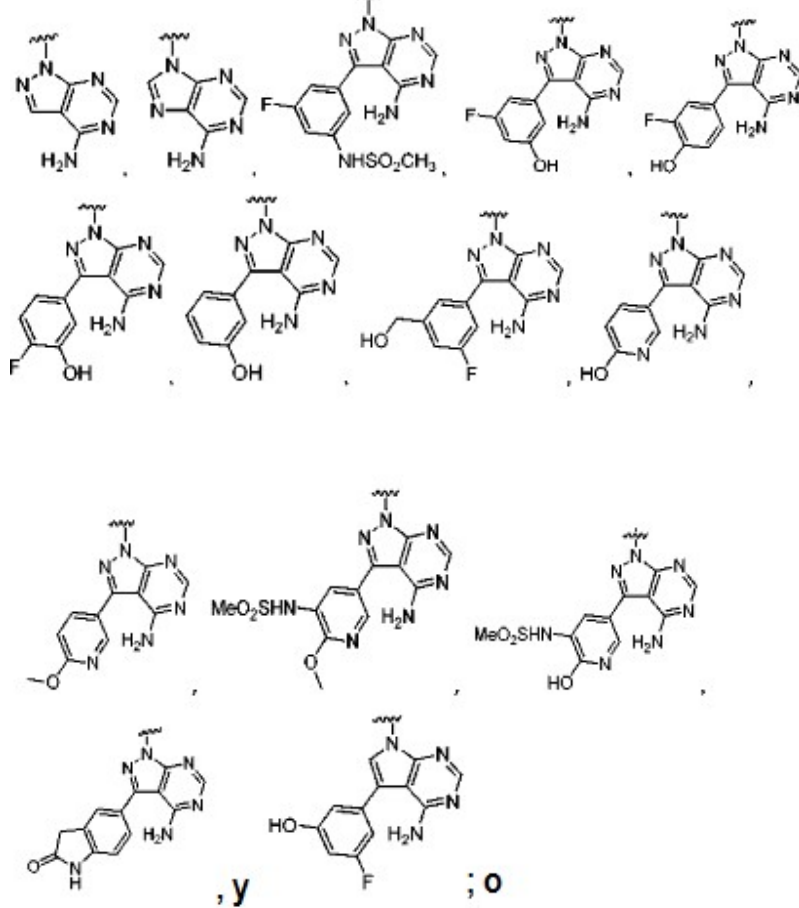
en donde,

R^{1C} se selecciona de hidrógeno, halógeno y amino;
 R^{1D} se selecciona de halógeno y ciano; R^{1E} se selecciona de
hidrógeno y amino; R^{1F} se selecciona de hidrógeno, halógeno
y alquilo;

25

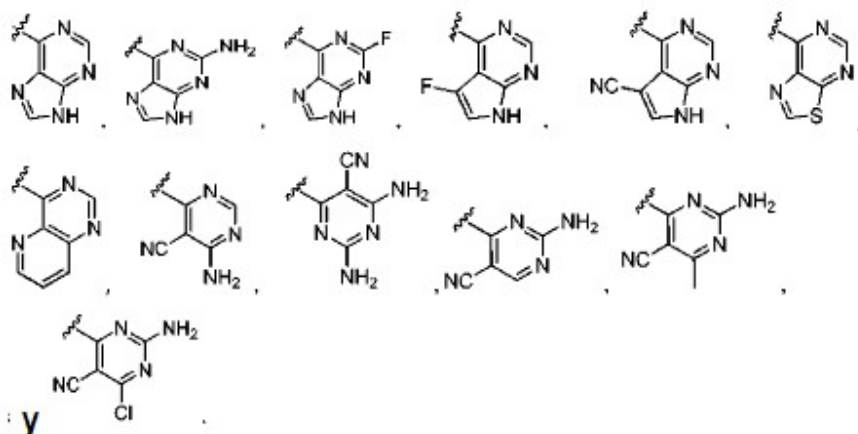
Más particularmente, R^1 se selecciona de

a)



a)

$-NH-R^{1a}$; en donde R^{1a} se selecciona de



En modalidades particulares, R^2 seleccionado de hidrógeno y alquilo.

Más particularmente, R^2 es seleccionado de hidrógeno, metilo y etilo.

5 En modalidades particulares, R^3 es aril sustituido o no sustituido.

Más particularmente, R^3 se selecciona de fenilo 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3, 4-difluorofenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 3-metilfenilo y 3-
10 trifluorometoxifenilo.

En modalidades particulares, R^4 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno y alquilo.

Más particularmente, R^4 se selecciona
15 independientemente en cada ocurrencia de fluoro y metilo.

En modalidades particulares, n es un entero seleccionado de 0 a 2.

En modalidades particulares, p es un entero seleccionado de 1 y 2.

20 En modalidades particulares, q es un entero seleccionado de 1 y 2.

En modalidades particulares, R^1 se selecciona de

10

15

20

R^{1B} se selecciona independientemente en cada
a de hidroxí, alcoxi y -NHSO₂CH₃; o

25

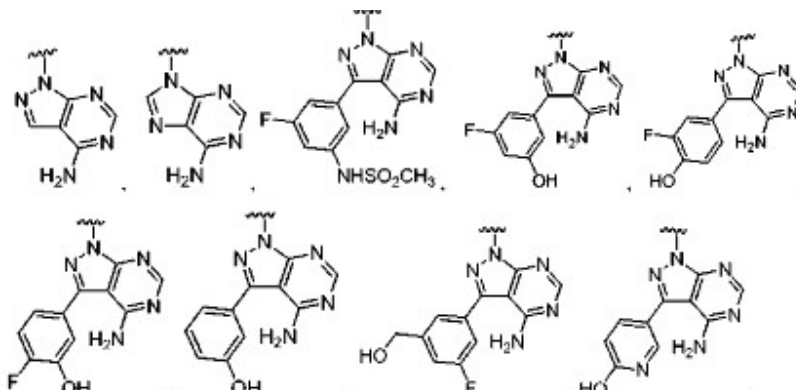
R^{1C} es seleccionado de hidrógeno, halógeno y amino; R^{D1} es seleccionado de halógeno y ciano; R^{1E} es seleccionado de hidrógeno y amino; R^{1F} es seleccionado de hidrógeno, halógeno y alquilo; R^2 es seleccionado de

hidrógeno y alquilo; R^3 es aril sustituido o no sustituido;
 R^4 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de
 halógeno y alquilo; n es un entero seleccionado de 0 a 2; p
 es un entero seleccionado de 1 y 2; y q es un entero
 5 seleccionado de 1 y 2.

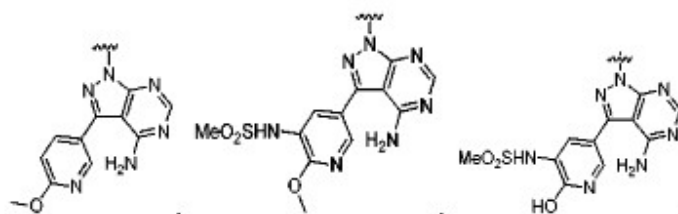
Más particularmente, R^1 se selecciona de

b)

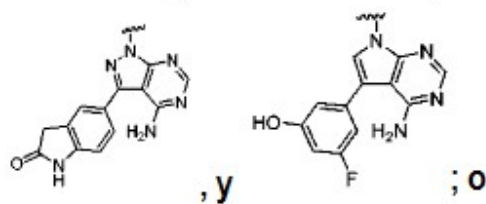
10



15



20



b)

$-NH-R^{1a}$; en donde R^{1a} se selecciona de

25



15

20

25

El término 'alquenilo', como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace.

Los términos 'alquilo' y 'alquenos' como se definen anteriormente pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(alquilo)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$, y $-N(alquilo)R^8$; R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; R^{8a} se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo; y R^{8b} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

El término 'perhaloalquilo', como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo como se define arriba en donde se sustituyen todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo con halógeno. El grupo perhaloalquilo es ejemplificado por trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término 'amino', como se utiliza en este documento, significa -NH_2 .

El término 'cicloalquilo' como se utiliza en este documento, significa un sistema anular no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 3 a 14 átomos de carbono, preferiblemente anillo cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas anulares bicíclicos incluyen sistemas anulares monocíclicos fundido a través de un enlace con otro sistema cíclico que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los anillos bicíclicos también incluyen los sistemas espirocíclicos en donde el segundo anillo es anillado en un solo átomo de carbono. Los sistemas anulares bicíclicos también son ejemplificados por un sistema de anillo monocíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente alquileno. Ejemplos representativos de sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano,

biciclo[3.2.0]heptanos, octahidro-1*H*-indeno,
 espiro[2.5]octano, espiro[4.5]decano,
 espiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,1'-ciclopentano], hexahidro-
 2'*H*-espiro[ciclopropano-1,1'-pentaleno]. Los sistemas
 5 anulares tricíclicos son los sistemas en donde los sistemas
 bicíclicos como se describen anteriormente son anillados
 con tercer anillo, que puede ser un anillo alicíclico o
 aromático. Los sistemas anulares tricíclicos también son
 ejemplificados por un sistema anular bicíclico en el que
 10 dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico
 están unidos por un enlace o un puente alquileo. Ejemplos
 representativos de sistemas anulares tricíclicos incluyen,
 pero no se limitan a, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y
 triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano).

15 El término 'cicloalqueno', como se utiliza
 aquí, significa un grupo cicloalquilo que contiene al menos
 un doble enlace.

El término 'carbociclo', como se utiliza en este
 documento, significa un sistema cíclico formado por átomos
 20 de carbono, que incluyen cicloalquilo, cicloalqueno y
 arilo.

El 'cicloalquilo', 'cicloalqueno' y
 'carbociclo' como se definen anteriormente pueden ser
 sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 25 independientemente de oxo (= O), halógeno, nitro, ciano,

alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{8b}$, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(alquilo)R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$, y $-N(alquilo)R^8$;
 5 R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; R^{8a} se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo,
 10 heteroarilo, heterociclilo; y R^{8b} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

El término 'arilo', en este documento, se refiere
 15 a un sistema anular de hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos monovalente. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno y similares. Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos tricíclicos y
 20 bicíclicos parcialmente saturados, por ejemplo, tetrahidro-naftaleno.

El 'arilo' como se define anteriormente se puede
 sustituir con 1 a 3 sustituyentes independientemente
 seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo,
 25 alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno,

heterociclicilo, arilo, heteroarilo, -O-alquilo, O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, y -C(=O)O-alquilo.

El término 'heteroarilo', como se utiliza en este documento, se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y los demás átomos anulares son carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique otra cosa), en donde por lo menos un anillo en el sistema anular es aromático. Los grupos heteroarilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una modalidad, 0, 1, 2, 3, o 4 átomos de cada nillo de un grupo heteroarilo pueden ser sustituidos por un sustituyente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienoilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolizininilo, imidazopiridilo, tetrazolilo,

benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo,
 benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo,
 quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo,
 pirazolo[3,4]pirimidinilo, y benzo(b)tienoilo, 2,3-
 5 tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo,
 pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-
 pirrolo[3,4-c] isoxazolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-
 ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-
 benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo, 2,3-
 10 dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo,
 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo,
 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo,
 benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-
 tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo,
 15 2,3-dihidrobenzotieno-4-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo y
 similares.

El término 'heteroarilo' como se define
 anteriormente se puede sustituir opcionalmente con 1 a 4
 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,
 20 nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo,
 cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, -O-alquilo, O-
 perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-
 alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -
 N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -
 25 C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -

SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, y -C(=O)O-alquilo.

El término 'heterociclo' o 'heterocíclico' como se utiliza en este documento, significa un grupo 'cicloalquilo' en donde uno o más de los átomos de carbono
 5 sustituidos por heteroátomo seleccionado de N, S y O. El heterociclo puede conectarse a la fracción molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido el heterociclo. Ejemplos representativos de heterociclo monocíclico
 10 incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, azepánilo, óxido, diazepánilo, 1, 3-dioxánilo, 1, 3-dioxolanilo, 1, 3-ditiolanilo, 1, 3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, isotiazolinilo, isotiazolidínilo, isoxazolinilo, isoxazolidínilo, morfolínilo,
 15 oxadiazolinilo, oxadiazolidínilo, oxazolinilo, oxazolidínilo, piperazinilo, piperidínil, piranilo, pirazolinilo, pirazolidínilo, pirrolínilo, pirrolidínilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidínilo, tiazolinilo, tiazolidínilo,
 20 tiomorfolínilo, 1.1-dioxidotiomorfolínilo (sulfonadetiomorfolina), tiopiranilo y tritianilo. Ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1, 3-benzodioxolilo, 1, 3-benzoditiolilo, 2, 3-dihidro-1, 4-benzodioxinilo, 2,3-

dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El término heterociclo también incluyen ingredientes farmacéuticos activos puenteados y sistemas espiro heterocíclicos tales como azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[3.3.1]nonano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 6-azaspiro[2.5]octan-6-ilo, 5-azaspiro[2.5]octan-5-ilo, 4-azaspiro[2.4]heptan-4-ilo, y similares.

El 'heterociclo' como se define anteriormente, en donde el anillo de carbono puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, oxo (=O), alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-SO_2R^{8a}$, $-OR^{8b}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-OC(=O)R^{8a}$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(\text{alquilo})R^8$, $-N(H)C(=O)R^{8a}$, $-N(H)R^8$, y $-N(\text{alquilo})R^8$; R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; R^{8a} se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo; y R^{8b} se selecciona del grupo

que consiste de hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, y heterociclilo.

El término 'heterociclo' como se define
 5 anteriormente, en donde el anillo de nitrógeno puede ser
 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado
 dealquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo,
 cicloalqueno, arilo, heteroarilo, $-SO_2R^{8a}$, $-C(=O)OR^{8a}$, $-$
 $C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)N(\text{alquilo})R^8$; R^8 se selecciona del grupo
 10 que consiste de hidrógeno, alquilo, alqueno,
 cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, y
 heterociclilo; R^{8a} se selecciona del grupo que consiste de
 alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo,
 cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo; R^{8c} se
 15 selecciona del grupo que consiste de alquilo,
 hidroxialquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo,
 cicloalqueno, arilo, heteroarilo, y heterociclilo.

El término 'oxo' significa un oxígeno divalente
 (=O) unido al grupo principal. Por ejemplo oxo unido al
 20 carbono forma un carbonilo, oxo sustituido en ciclohexano
 forma una ciclohexanona y similares.

El término 'anillado' significa que el sistema
 anular bajo consideración es ya sea anillado con otro
 anillo en un átomo de carbono del sistema cíclico o a
 25 través de un enlace del sistema cíclico tal como en el caso

de sistemas anulares fundidos o espiro.

El término 'puenteado' significa que el sistema del anillo bajo consideración contiene un puente alquilenol que tiene 1 a 4 unidades de metileno que unen dos átomos del anillo no adyacentes.

Cuando se indica un rango del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un C₁ a C₂₀ Alquilo, C₂ a C₂₀ alquenilo, etc.), se contempla específicamente que se puede utilizar también cualquier sub rango o número individual de átomos de carbono que entro dentro del rango indicado. Por lo tanto, por ejemplo, la cita de un rango de 1-6 átomos de carbono (por ejemplo C₁ a C₆), 2-6 átomos de carbono (por ejemplo, C₂ a C₆), 3-6 átomos de carbono (por ejemplo, C₃ a C₆), como se utiliza con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, alquenilo, etc.) referenciado en este documento abarca y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5 y/o 6 átomos de carbono, según sea el caso, así como cualquier subrango de los mismos (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono según sea el caso).

De acuerdo con una modalidad, la invención

proporciona un compuesto, sus estereoisómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describe anteriormente, en donde el compuesto de la fórmula general (I) se selecciona de:

5 2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino)etil)-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;

 2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino)etil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;

 2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino)etil)-7-metil-3-fenil-10 4*H*-quinolizina-4-ona;

 4-Amino-6-((1-(4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

 2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona;

15 4-Amino-6-((1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

 4-Amino-6-((1-(6-metil-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

 2-(1-((2-Amino-9*H*-purin-6-il) amino)etil)-6-metil-20 3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;

 2-(1-((2-Fluoro-9*H*-purin-6-il) amino)etil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;

 4-Amino-6-((1-(3-(3-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

25 2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino)etil)-3-(3-

- fluorofenil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona;
 2-(1-((2-Amino-9*H*-purin-6-il) amino)etil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona;
 2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino)etil)-7-fluoro-3-
 5 fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;
 4-Amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)-pirimidina-5-carbonitrilo;
 2-(1-((2-Amino-9*H*-purin-6-il) amino)etil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona;
 10 4-Amino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 4-Amino-6-((1-(3-(3,5-difluorofenil)-6-metil-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 15 2-(1-((2-amino-9*H*-purin-6-il) amino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona;
 4-Amino-6-((1-(3-(3,4-difluorofenil)-6-metil-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 20 2-Amino-4-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo;
 2-Amino-4-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil) amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;
 25 4-Amino-6-((1-(7-fluoro-6-metil-4-oxo-3-fenil-4*H*-

quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

5 2-(1-((9*H*-purin-6-il)amino)etil)-7-fluoro-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-amino-4-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-amino-4-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-(*m*-tolil)-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

25 (S)-2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-(*m*-

tolil)-4*H*-quinolizina-2-il)etil)-amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-((2-amino-9*H*-purin-6-il)amino)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;

5 (S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-((2-amino-9*H*-purin-6-il)amino)etil)-7-fluoro-3-(3-(trifluorometoxi)-fenil)-4*H*-quinolizina-4-ona;

10 (S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-

15 il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-((9*H*-purin-6-il)amino)etil)-7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona;

(S)-2-(1-((2-amino-9*H*-purin-6-il)amino)etil)-7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona;

20 (S)-7-fluoro-2-(1-((5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-4-il)amino)etil)-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

25 2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino) propil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona;

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il) propil) amino) pirimidina-5-carbonitrilo;

5 2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il) propil) amino) pirimidina-5-carbonitrilo;

2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino) propil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona;

10 2-(1-((2-amino-9*H*-purin-6-il) amino) propil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona;

(S)-4-amino-6-((1-(3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il) etil) amino) pirimidina-5-carbonitrilo;

15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-il) etil) amino) pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-((9*H*-purin-6-il) amino) etil)-3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona;

20 (S)-2-(1-((2-amino-9*H*-purin-6-il) amino) etil)-3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona;

(S)-7-fluoro-3-fenil-2-(1-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidina-7-il amino) etil)-4*H*-quinolizina-4-ona;

25 (S)-2-amino-4-cloro-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il) etil) amino) pirimidina-5-

carbonitrilo;

(S)-7-fluoro-3-fenil-2-(1-(pirido[3,2-
d]pirimidina-4-ilamino)etil)-4H-quinolizina-4-ona;

2-((4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-
5 il)metil)-6-metil-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-fenil-4H-
quinolizina-4-ona;

2-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-
il)etil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4H-quinolizina-4-ona;

10 N-(3-(4-amino-1-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-
quinolizina-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-il)-
5-fluorofenil)metanosulfonamida;

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-
15 quinolizina-4-ona;

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-
quinolizina-4-ona;

2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-
20 quinolizina-4-ona;

2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-
d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-
ona;

25 2-(1-(4-amino-5-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-7H-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-
quinolizina-4-ona;

2-(1-(4-amino-3-(6-metoxipiridina-3-il)-1*H*-
pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-
5 quinolizina-4-ona;

2-(1-(4-amino-3-(2-oxoindolin-5-il)-1*H*-
pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-
quinolizina-4-ona;

(*S*)-2-(1-(4-amino-3-(6-hidroxipiridina-3-il)-1*H*-
10 pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-
quinolizina-4-ona;

N-(5-(4-amino-1-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-
quinolizina-2-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-3-il)-
2-metoxipiridina-3-il)metanosulfonamida;

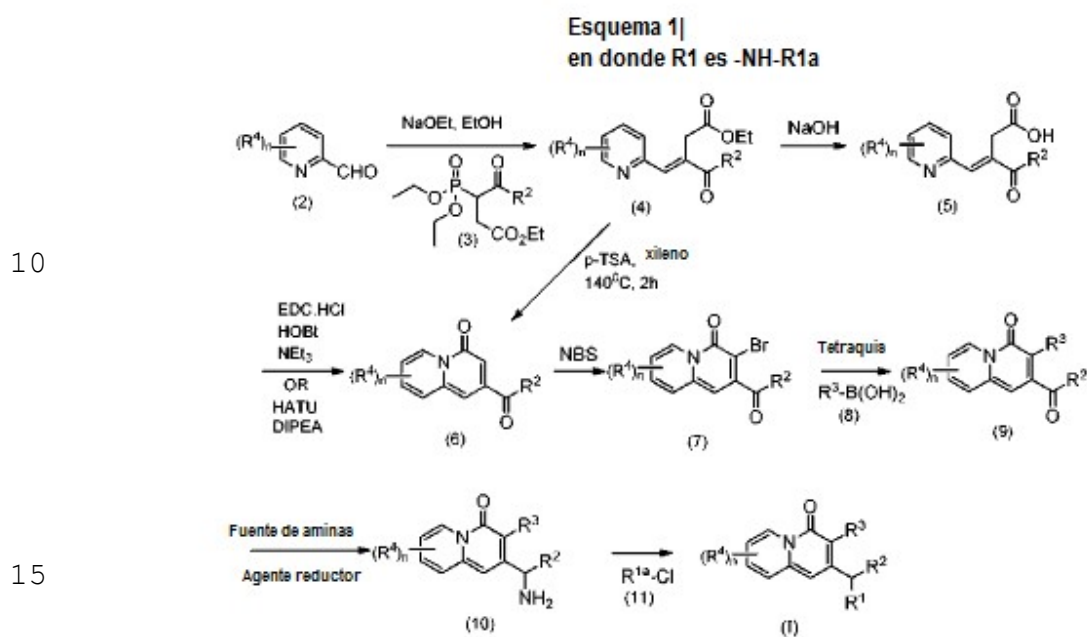
(*S*)-*N*-(5-(4-amino-1-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-
4*H*-quinolizina-2-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-3-
11 il)-2-hidroxipiridina-3-il)metanosulfonamida; y

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-
1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-
20 4*H*-quinolizina-4-ona.

Según una característica de la presente
invención, el compuesto de la fórmula general I en donde
todos los símbolos se definen anteriormente, puede ser
preparado por los métodos dados en los esquemas 1 y 2 y los
25 ejemplos. Los procedimientos representativos se muestran

en, pero no se limitan, estos esquemas o ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 es -NH- R^{1a} y R^2 - R^4 son según lo definido en este documento anteriormente, pueden ser preparados por el siguiente procedimiento representado en el Esquema 1.



El compuesto de carboxialdehído de piridina de la fórmula (2) se somete a reacción de Wittig con compuesto de fosfato (3) para dar un compuesto de la fórmula (4) que se somete a ciclización con el reactivo adecuado tal como p-TSA, PPA para dar compuesto de quinolizina-4-ona de la fórmula (6). El compuesto de la fórmula (4) también someterse a hidrólisis con condición básica tal como NaOH, KOH etc. para dar el compuesto (5). La ciclización del

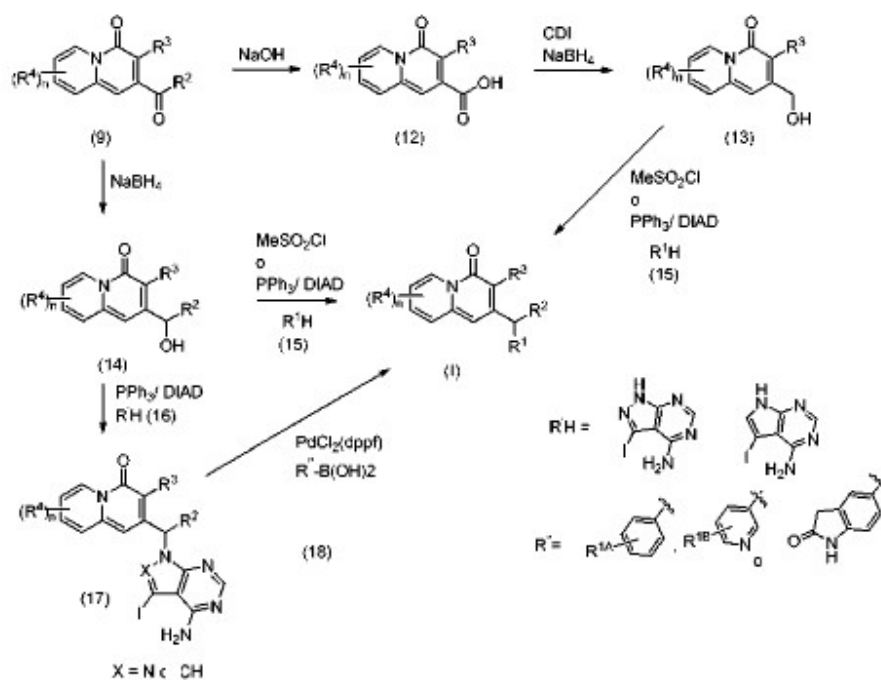
compuesto (5) con EDC.HCl/HOBt/NEt₃ o HATU/DIPEA da el compuesto de quinolizina-4-ona (6). La bromación de quinolizina-4-(6) con NBS da el compuesto (7) que se somete a acoplamiento de Suzuki con ácido borónico (8) para dar el
5 compuesto de la fórmula (9). El compuesto (9) reacciona con sulfinamida para formar la imina que se somete a aminación reductora con NaBH₄ seguida de hidrólisis con ácido clorhídrico para dar el compuesto de la fórmula (10). El compuesto (10) se acopla con el compuesto (11) para dar el
10 compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R¹ no es -NH-R^{1a} y R²-R⁴ son según lo definido en este documento anteriormente, pueden ser preparados por el siguiente procedimiento representado en el Esquema 2.

15

20

Esquema 2



El compuesto de la fórmula (9) se somete a hidrólisis con condición básica tal como NaOH, KOH etc. para dar el compuesto (12). El compuesto de la fórmula (12) reacciona con CDI/NaBH₄ para formar un compuesto de la fórmula (13). El compuesto de la fórmula (9) se somete a reducción para formar el compuesto de la fórmula (14). El compuesto de las fórmulas 13 o 14 reacciona con cloruro de metanosulfonilo para formar mesilato que se acopla con el compuesto de la fórmula (15) en condición de calentamiento para dar el compuesto de la fórmula (I). Alternativamente, el compuesto de la fórmula 14 reacciona con PPh₃/DIAD y el

compuesto (16) en condiciones de calentamiento para dar el compuesto de la fórmula (17) que se somete a acoplamiento de Suzuki con el compuesto de la fórmula (18) para dar el compuesto de la fórmula (I).

5 Los intermedios y los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en forma pura de cualquier manera conocida *per se*, por ejemplo, por destilación del disolvente en vacío y/o re-cristalización del residuo
10 obtenido de un disolvente adecuado, tal como pentano, éter dietílico, éter isopropílico, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones o al someterlo a uno de los métodos de purificación, tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía flash) en un material de soporte adecuado tal como alúmina o gel
15 de sílice con un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. El método de LC-MS preparativa puede usarse también para la purificación de las moléculas aquí descritas.

 A menos que se indique lo contrario, la formación
20 incluye la distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa indicada entre paréntesis, la separación de capas y secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se indique lo contrario, incluye
25 purificación mediante técnicas cromatográficas de gel de

sílice, generalmente usando una fase móvil con polaridad adecuada.

Las sales del compuesto de la fórmula I pueden obtenerse disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que luego es tratado con el ácido o base deseada como se describe en Berge S.M. et al., "*Pharmaceutical Salts, a review article in Journal of Pharmaceutical sciences* volumen 66, página 1-19 (1977)" y en "*Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use,*" por P. H. Einrich Stahland Camille G.wermuth, Wiley- VCH (2002). También encontramos listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977). Por ejemplo, la sal puede ser de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio), o amonio.

Los compuestos de la invención o de una composición de los mismos pueden ser administrados potencialmente como una sal de adición, de adición de ácido o neutralizada base farmacéuticamente aceptable, formados por la reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiociánico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico , ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o por reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La conversión a una sal se logra por el tratamiento del compuesto base con por lo menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado. Por lo general, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol o similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. La mezcla se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C). La sal resultante precipita espontáneamente o puede ser sacada de la solución con un disolvente menos polar.

Los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden ser preparados por síntesis estereoespecífica o resolución del compuesto racémico con una amina ópticamente activa, ácido o agente formador de complejos y separando la sal/complejo diastereomérico por cristalización fraccionada o por cromatografía en columna.

Los compuestos de la fórmula I de la presente

invención pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros de ceto-enol. Dichas formas tautoméricas se contemplan como un aspecto de la presente invención y dichos tautómeros pueden estar en equilibrio o ser
5 predominantes en una de las formas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos de la fórmula general (I) según lo definido anteriormente, su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal
10 farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la fórmula general (I) tal como se define anteriormente,
15 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con los portadores farmacéuticamente aceptables usuales, diluyentes, excipientes y similares.

El portador farmacéuticamente aceptable o
20 excipiente es preferiblemente uno que es químicamente inerte a los compuestos de la invención y que no tiene efectos secundarios perjudiciales o toxicidad bajo las condiciones de uso. Estos portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes incluyen solución salina (por
25 ejemplo, solución salina al 0.9%), Cremophor EL[®] (que es un

derivado de aceite de ricino y óxido de etileno de Sigma Chemical Co., SanLuis, MO) (por ejemplo, 5% de Cremophor EL/5% de etanol/90% solución salina, 10% de Cremophor EL/90% de solución salina o 50% de Cremophor EL/50% de etanol), propilenglicol (por ejemplo, 40% de propilenglicol/10% de etanol/50% de agua), polietilenglicol (por ejemplo, 40% de PEG 400/60% de solución salina) y alcohol (por ejemplo, 40% de etanol/60% de agua). Un portador farmacéutico preferido es polietilenglicol, tal como PEG 400, y particularmente una composición que comprende 40% de PEG 400 y 60% de agua o solución salina. La elección del portador será determinada en parte por el compuesto particular elegido, así como por el método particular utilizado para administrar la composición. En consecuencia, hay una gran variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la invención presente.

Las siguientes formulaciones para administración en aerosol, oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intrarterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, rectal y vaginal son meramente ejemplares y de ninguna manera son limitantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, por vía

intradérmica, por vía intratecal, o intramuscular. Por lo tanto, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una solución del compuesto de la invención disuelta o suspendida en un portador aceptable adecuado para administración parenteral, incluyendo soluciones de inyección estéril isotónica acuosa y no acuosa.

En general, los requisitos para los portadores farmacéuticos efectivos para composiciones parenterales son bien conocidos por las personas con conocimientos medios en la materia Ver *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4a ed., páginas 622-630 (1986). Dichas composiciones incluyen soluciones que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que entregan la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto, suspensiones estériles acuosas o no acuosas que puede incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservadores. El compuesto puede ser administrado en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, tal como un líquido estéril o una mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones relacionadas con azúcar, un alcohol, tal como

etanol, isopropanol (por ejemplo en aplicaciones tópicas) o alcohol de hexadecilo, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácidos grasos o glicéridos o un glicérido de ácidos grasos acetilados, con o sin la adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites útiles en las formulaciones parenterales incluyen petróleo, aceites animales, vegetales y sintéticos. Ejemplos específicos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen cacahuete, soya, ajonjolí, semilla de algodón, maíz, oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales son ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. Etil oleato y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen grasa de metal alcalino, amonio y sales de trietanolamina y los

detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de amonio de dimetil dialquilo, y haluros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, alquilo, arilo, sulfonatos de olefina, alquilo, olefina, éter y sulfatos de monoglicérido y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietileno y polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil- β -aminopropionatos, sales de amonio cuaternario 2-alquilo-imidazolina y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contienen contendrán típicamente de aproximadamente 0.5% o menos a aproximadamente 25% o más por peso de un compuesto de la invención en la solución. Pueden utilizarse conservadores y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, estas composiciones pueden contener uno o más surfactantes no iónicos con un equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de surfactante en tales formulaciones típicamente va desde aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. Los surfactantes adecuados incluyen ésteres de ácido graso de sorbitán polietileno, tales como sorbitan monooleato y aductos de alto peso

molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación del óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en contenedores sellados en unidad de dosis o de
5 múltiples dosis, tal como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición seca-congelada (liofilizado) que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de usarse. Las soluciones de inyección extemporáneas
10 se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Formulaciones tópicas, incluyendo aquellas que son útiles para la liberación transdérmica del fármaco, son bien conocidas por los expertos en la materia y son
15 adecuadas en el contexto de la presente invención para su aplicación a la piel.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de
20 la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina, o jugo de naranja; (b) cápsulas, sobres, tabletas, grageas y trociscos, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del compuesto de la invención, como sólidos o granulados; (c) polvos; (d) suspensiones en un
25 líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las

formulaciones líquidas incluyen diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Las formas de cápsulas pueden ser del tipo de gelatina de cubierta dura o suave ordinarias, por ejemplo, surfactantes, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de tableta pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservadores, agentes saborizantes, y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el ingrediente del compuesto en un sabor, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles y silimares que contienen, además del compuesto de la invención, dichos excipientes tal como son conocidos en la materia.

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede hacerse en formulaciones de aerosol para ser administrado por inhalación. Un compuesto o epímero de la invención, se
5 suministra preferiblemente en forma finamente dividida con un surfactante y un propulsor. Los porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%
10 en peso. El surfactante, por supuesto, debe ser no tóxico y preferentemente soluble en el propulsor. Los representantes de estos surfactantes son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, tales como los ácidos caproico, octanoico, láurico,
15 palmítico, esteárico, linoleico, linolenico, olestérico y oleico con un alcohol alifático polihídrico o su anhídrido cíclico. Los ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales pueden ser empleados. El surfactante puede constituir desde aproximadamente 0.1% a 20% en peso de la
20 composición, preferiblemente de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 5%. El equilibrio de la composición es ordinariamente propulsor. Un portador también se puede incluir como se desee, por ejemplo, lecitina, para administración intranasal. Estas formulaciones en aerosol
25 se pueden colocar en propulsores presurizados aceptables,

tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para las preparaciones no presurizadas tales como en un nebulizador o atomizador. Tales formulaciones en aerosol pueden utilizarse para rociar la mucosa.

Además, los compuestos de la invención se pueden hacer en supositorios mezclando con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas en aerosol que contienen, además del ingrediente del compuesto, los portadores que se conocen en la técnica como adecuados.

La concentración del compuesto en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, de menos de aproximadamente 1% a 10%, a tanto como aproximadamente 20% 50% o más en peso y se pueden seleccionar principalmente por los volúmenes de líquidos y viscosidades, según el modo particular de administración seleccionado.

Por ejemplo, una composición farmacéutica típica para infusión intravenosa podría ser compuesta para contener 250 ml de solución estéril de Ringer y 100 mg de por lo menos un compuesto de la invención. Los métodos actuales para preparar compuestos administrables por vía

parenteral de la invención serán conocidos o aparentes para los expertos en la materia y se describen con más detalle en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Science* (17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

5 Una persona con conocimientos ordinarios en la materia apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser formulados como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de
10 ciclodextrina o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como tejido linfoide o células hepáticas cancerosas. Los liposomas pueden utilizarse también para aumentar la vida media de un compuesto de la invención.
15 Muchos métodos están disponibles para la preparación de liposomas, tal como se describe en, por ejemplo, Szoka et al., *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 9, 467 (1980) y las patentes estadounidenses 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028, y 5,019,369.

20 Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una dosis suficiente para el tratamiento de la enfermedad, condición o trastorno. Estas dosis son conocidas en la materia (véase, por ejemplo, el *Physicians' Desk Reference* (2004)). Los compuestos se pueden
25 administrar mediante técnicas tales como las descritas en,

por ejemplo, Wasserman et al., *Cancer*, 36, pp. 1258-1268 (1975) y *Physicians' Desk Reference*, 58a ed., Thomson PDR (2004).

Las dosis adecuadas y los regímenes de dosificación pueden determinarse por técnicas convencionales de búsqueda de rango conocidas para las personas con conocimientos medios en la materia. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menos de la dosis óptima de los compuestos de la presente invención. Después de eso, la dosis es aumentada en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo en las circunstancias. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0.1 µg a aproximadamente 50 mg de por lo menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, las dosis de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención serían más comúnmente utilizadas, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente.

A modo de ejemplo y no con la intención de limitar la invención, la dosis de los agente farmacéuticamente activos descritos para los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición como se describe anteriormente pueden ser de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto

por día, por ejemplo, aproximadamente 0.002 mg, aproximadamente 0.005 mg, aproximadamente 0.001 mg, aproximadamente 0.010 mg, aproximadamente 0.015 mg, aproximadamente 0.020 mg, aproximadamente 0.025 mg, 5 aproximadamente 0.050 mg, aproximadamente 0.075 mg, aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.15 mg, aproximadamente 0.2 mg, aproximadamente 0.25 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg o aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día. La dosis 10 de los agentes farmacéuticamente activos aquí descritos para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto siendo tratado por día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0.020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 15 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg/kg de peso corporal por día.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o prevención de un trastorno en respuesta a la inhibición de la actividad 20 de PI3K en un mamífero que padece el mismo, que comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención es 25 proporcionar un método para el tratamiento o prevención de

un trastorno en respuesta a la inhibición de la actividad de PI3K en un mamífero que padece el mismo, que comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
5 Fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, o su sal farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o prevención de un
10 trastorno sensible a la inhibición de la actividad de PI3K en un mamífero que padece el mismo.

Un compuesto la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o prevención de un
15 trastorno sensible a la inhibición de la actividad de PI3K en un mamífero que padece el mismo, en donde dicho trastorno es cáncer, trastornos inflamatorios o trastornos autoinmunes.

Los inhibidores de PI3K reportados en este
20 documento pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos que incluyen pero no se limitan a cáncer, trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunes. Los inhibidores de PI3K mencionados en este documento pueden utilizarse como agentes únicos y/o en combinación
25 con otros agentes quimioterápicos.

Los cánceres que pueden ser tratados y/o o prevenidos con inhibidores de PI3K incluyen pero no están limitados a leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosa, de piel, de ojo, 5 retinoblastoma, melanoma intraocular, de cavidad oral y orofaríngea, de vejiga, gástrico, de páncreas, de vejiga, de estómago, de mama, cervical, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, de esófago, testicular, ginecológico, de 10 tiroides, del SNC, del SNP, relacionados con el SIDA (Sarcoma de Kaposi y linfoma) o cáncer de inducción viral. En algunas modalidades, dicho método se relaciona con el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, 15 psoriasis), reestenosis o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

En algunas modalidades, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un sujeto que comprende administrar a 20 dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados), o composiciones farmacéuticas según lo dispuesto 25 en el presente documento. En algunas modalidades, dicho

método se refiere al tratamiento del cáncer tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosa, de piel, de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, de cavidad oral y orofaríngea, de vejiga, gástrico, de páncreas, de vejiga, de estómago, de mama, cervical, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, de esófago, testicular, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionados con el SIDA (Sarcoma de Kaposi y linfoma) o cáncer de inducción viral. En algunas modalidades, dicho método se relaciona con el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados), o composiciones farmacéuticas como se proporcionan en este documento, según los métodos previstos en el presente incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, los pacientes que han sido diagnosticados como que tienen psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; HBP; cáncer de mama como un carcinoma ductal en el tejido del conducto de una glándula

mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo tumores ováricos epiteliales como el adenocarcinoma de ovario y adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal; cáncer uterino; 5 cáncer de cuello uterino como adenocarcinoma de cuello uterino, epitelio de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, como cáncer de próstata seleccionado de alguno de los siguientes: un adenocarcinoma o un 10 adenocarinoma que ha migrado al hueso; cáncer de páncreas como carcinoma de melanocitos en el tejido del conducto pancreático y adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga como carcinoma de células transicionales en vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de 15 células transicionales), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres de células pequeñas; leucemia tal como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de 20 células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia de células NK (por ejemplo, neoplasia de células dendríticas plasmacitoides blásticas), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (LLC), 25 mieloma múltiple (MM), y síndrome de mielodisplasia (SMD);

cáncer de hueso; cáncer pulmonar tal como cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de grandes células y cáncer pulmonar de células pequeñas; cáncer de piel como el carcinoma basocelular, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una condición de la piel que a veces se convierte encarcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer primario del hígado (cáncer que empieza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma tal como linfoma grande difuso de células B, linfoma inmunoblástico, linfoma de células NK (por ejemplo, neoplasia de las células dendríticas de plasmacitoides blásticas) y linfoma de células pequeñas no escindidas; Sarcoma de Kaposi; cáncer inducido por virus incluyendo el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) y leucemia/linfoma de células T del adulto; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (SNC) tales como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma,

schwanoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP) tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la envoltura del del nervio periférico (MPNST) incluyendo neurofibromas y schwanomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligna y tumor maligno mezclado de Miillerian; cáncer de cavidad oral y orofaríngeo tales como cáncer de hipofaringe, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores estromales gástricos y tumores carcinoides; cáncer testicular tal como tumores de células germinales (GCTs), que incluyen seminomas y no seminomas y tumores estromales gonadales, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, carcinoides de linfoma de no Hodgkin o tumores carcinoides; cáncer rectal; y cáncer de colon.

Las condiciones inflamatorias ejemplares incluyen, pero no se limitan a, inflamación asociada con acné, anemia (por ejemplo, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune), asma, arteritis (por ejemplo, poliarteritis, arteritis temporal, periarteritis nodosa, arteritis de Takayasu), artritis (artritis cristalina, osteoartritis, artritis psoriásica, gota, artritis gotosa, artritis reactiva, artritis reumatoide y artritis de

Reiter), espondilitis anquilosante, amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunes, alergias o reacciones alérgicas, aterosclerosis , bronquitis, bursitis, prostatitis crónica, conjuntivitis, enfermedad de

5 Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cermatomiositis, diverticulitis, diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo 2), una afección cutánea (por ejemplo, psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor)), endometriosis,

10 síndrome de Guillain-Barré, infección, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, gingivitis, hipersensibilidad, dolores de cabeza (por ejemplo, migrañas, cefaleas tensionales), íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio e íleo durante la sepsis),

15 púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial (síndrome de vejiga dolorosa), trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlcera péptica, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (por ejemplo,

20 esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo esofágico (GORD, o su sinónimo GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,

25 colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica,

síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome de intestino inflamado (IBS)), lupus, esclerosis múltiple, morfea, miastenia gravis, isquemia del miocardio, síndrome nefrótico, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, úlceras pépticas, polimiositis, cirrosis biliar primaria, neuroinflamación asociada con trastornos cerebrales (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer), prostatitis, inflamación crónica asociada con lesión de radiación craneal, enfermedad inflamatoria pélvica, polimialgia reumática, lesión por reperfusión, enteritis regional, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, esclerodoma, sarcoidosis, espondiloartopatías, síndrome de Sjögren, tiroiditis, rechazo de trasplante, tendinitis, trauma o lesiones (por ejemplo, congelación, irritantes químicos, toxinas, cicatrices, quemaduras, lesiones físicas), vasculitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener. En algunas modalidades, el trastorno inflamatorio es seleccionado de artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome inflamatorio del intestino, asma, psoriasis, endometriosis, cistitis intersticial y prostatitis. En algunas modalidades, la condición inflamatoria es una enfermedad inflamatoria aguda (por ejemplo, inflamación resultante de infección). En algunas modalidades, la condición

inflamatoria es una condición inflamatoria crónica (por ejemplo, condiciones de asma, artritis y enfermedad inflamatoria intestinal). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada con traumatismos y mialgia no inflamatoria.

Los trastornos inmunes, tales como los trastornos autoinmunes, incluyen, pero no se limitan a, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartopatías, artritis gotosa, enfermedades degenerativas conjuntas tales como osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, espondilitis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias hemolíticas autoinmunes, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral, amilosis y hombro doloroso agudo, artritis psoriásica y juvenil), asma, aterosclerosis, osteoporosis, bronquitis, tendinitis, bursitis, enfermedad de la piel (por ejemplo, psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor)), enuresis, enfermedad eosinofílica, trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (por ejemplo, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GORD, o su sinónimo GERD),

enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de diversión, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio del intestino (IBS)), policondritis recidivante (por ejemplo, oolicondritis atrófica y policondromalacia sistémica) y trastornos mejorados por un agente gastroprocinético (por ejemplo, íleo, íleo postoperatorio e íleo durante la sepsis; enfermedad por reflujo gastroesofágico (GORD, o su sinónimo GERD); esofagitis eosinófila, gastroparesia tal como gastroparesia diabética; intolerancias alimenticias y alergias alimenticias y otros trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia no ulcerosa (NUD) y dolor de pecho no cardíaco (NCCP, incluyendo costo-condritis)). En algunas modalidades, se proporciona un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero), una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados), o composiciones farmacéuticas según lo dispuesto en el presente documento.

Otro aspecto de la presente invención es

proporcionar un compuesto la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o prevención de un trastorno sensible a la inhibición de PI3K y la actividad de PI3K en un mamífero que padece el mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un compuesto la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o prevención de un trastorno sensible a la inhibición de PI3K γ y la actividad de PI3K δ en un mamífero que padece el mismo, en donde dicho trastorno es cáncer, trastornos inflamatorios o trastornos autoinmunes.

Aún otro aspecto de la presente invención es proporcionar un compuesto la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o prevención de un trastorno sensible a la inhibición de la actividad de PI3K δ en un mamífero que padece el mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un compuesto la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento o prevención de un trastorno sensible a la inhibición de la actividad de PI3K δ en un mamífero que padece el mismo, en donde dicho

trastorno es cáncer, trastornos inflamatorios o trastornos autoinmunes.

Los términos "tratar," "prevenir", "mejorar", e "inhibir", así como palabras derivadas, en este documento, no necesariamente implican el 100% o el tratamiento, la prevención, el mejoramiento o la inhibición completos. Por el contrario, hay diversos grados de tratamiento, prevención, mejoramiento e inhibición que una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocería como que tiene un potencial beneficio o efecto terapéutico. En este sentido, los métodos divulgados pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejoramiento o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluyendo síntomas o condiciones, puede reducirse, por ejemplo, en 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10%. Además, el tratamiento, prevención, mejora o inhibición proporcionados por el método inventivo pueden incluir el tratamiento, prevención, mejora o inhibición de una o más condiciones o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. También, para los propósitos de este documento, "tratamiento", "prevención", "mejora", o "inhibición" pueden abarcar retrasar el inicio del trastorno o un síntoma o condición del mismo.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad

terapéuticamente eficaz," como se utiliza en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto administrado que aliviaría en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición en tratamiento. En algunas modalidades, el resultado es una reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto tal como se divulga en este documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. En algunas modalidades, una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina mediante técnicas, tales como un estudio de dosis escalada.

De acuerdo con la invención, el sujeto del término incluye un "animal" que incluye a su vez un mamífero tal como, sin limitación, del orden de roedores, tales como ratones y del orden de Lagomorpha, tales como conejos. En un aspecto, los mamíferos son del orden de carnívoros, incluyendo felinos (gatos) y caninos (perros). En otro aspecto, los mamíferos son del orden de Artiodactyla, incluyendo bovinos (vacas) y porcinos (cerdos) o de la orden de Perssodactyla, incluyendo equinos

(caballos). En otro aspecto, los mamíferos son del orden de Primates, Ceboïdes o Simoides (monos) o del orden de antropoides (seres humanos y simios). En todavía otro aspecto, el mamífero es un humano.

5 El término "paciente" abarca mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, monos y otras especies de monos; animales de granja, tales
10 como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de Indias y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y
15 similares. En una modalidad de los métodos y las composiciones aquí proporcionadas, el mamífero es un ser humano.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica del compuesto de la fórmula I en
20 combinación con por lo menos un agente anticancerígeno conocido diferente, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente.

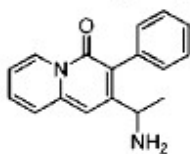
Las siguientes abreviaturas se utilizan en el texto: DMSO-d₆: Sulfóxido de hexadeuterodimetilo; DMF: N,N-dimetilformamida, THF: tetrahidrofurano, J: Constante de
25

acoplamiento en unidades de Hz, HOBt: Hidroxibenzotriazol,
 pTsOH, p-TSA: ácido p-toluenosulfónico, NBS: N-
 bromosuccinimida, MeOH: Metanol, EtOH: Etanol, HCl: Ácido
 clorhídrico TEA: Trietil amina, PPA: Ácido
 5 polifosfórico, CDI: 1,1'-Carbonildiimidazol, DIAD:
 Diisopropil azodicarboxilato, HATU: 1-
 [Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triaol[4,5-b]piridinio
 3-óxido hexafluorofosfato, DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina.

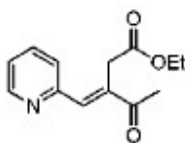
Los siguientes ejemplos ilustran aún más un
 10 método de preparación de compuestos comprendidos en la
 fórmula I; sin embargo, los ejemplos no deberán
 considerarse como limitantes de ninguna manera del alcance
 de la invención.

15 Ejemplos:

Ejemplo 1: Preparación de 2-(1-Aminoetil)-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona



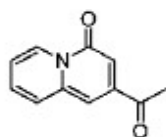
Paso-1: etil 4-oxo-3-(piridina-2-ilmetileno)pentanoato



A una solución agitada de etil 3-(dietoxifosforilo)-4-oxopentanoato (14.39 g, 51.3 mmol) y picolinaldehído (5 g, 46.7 mmol) en etanol se añadió etóxido de sodio (4.76 g, 70.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y después se calentó a 50 °C por 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se extrajo con DCM (3 X 200 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por Combiflash usando 10% de etil acetato-hexano como un eluyente para arrojar etil 4-oxo-3-(piridina-2-ilmetileno)pentanoato (7.4 g, 68.0% de rendimiento).

m/z 234.

Paso-2: 2-acetil-4*H*-quinolizina-4-ona



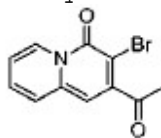
Una solución agitada de etil 4-oxo-3-(piridina-2-ilmetileno)pentanoato (1.7 g, 7.29 mmol) y pTsOH (0.139 g, 0.729 mmol) en xileno (75 mL) se calentó a 140 °C por 2 h. El disolvente fue eliminado de la mezcla de reacción bajo presión reducida, el residuo resultante fue entonces diluido con agua fría y se extrajo con DCM (2 X 200 mL), la

capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 200 mL), se
 secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo
 presión reducida para obtener el producto crudo. El
 producto crudo se purificó por Combiflash usando 2% de
 5 MeOH-DCM como un eluyente para arrojar 2-acetil-4*H*-
 quinolizina-4-ona (1.205 g, 88% de rendimiento).

m/z 188.

Paso-3: 2-acetil-3-bromo-4*H*-quinolizina-4-ona

10



15

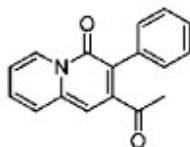
20

A una solución agitada de 2-acetil-4*H*-
 quinolizina-4-ona (1.5 g, 8.01 mmol) en CCl₄ (30 mL) se
 añadió NBS (1.426 g, 8.01 mmol) a temperatura ambiente y se
 agitó por 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con
 agua y se extrajo con DCM (2 X 100 mL), la capa orgánica
 combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se
 concentró bajo presión reducida para obtener el producto
 crudo. El producto crudo se purificó por Combiflash usando
 25% de etil acetato-hexano como un eluyente para arrojar 2-
 acetil-3-bromo-4*H*-quinolizina-4-ona (1.52 g, 71.3% de
 rendimiento).

m/z 266, 268.

Paso-4: 2-acetil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona

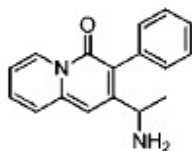
25



A una solución agitada de 2-acetil-3-bromo-4*H*-quinolizina-4-ona (1.59 g, 5.98 mmol), ácido fenilborónico (0.874 g, 7.17 mmol) y Na₂CO₃ (1.900 g, 17.93 mmol) en agua:etanol:tolueno (30 mL, 1:2:2) se añadió Tetraquis de Paladio (0.345 g, 0.299 mmol) bajo purga de nitrógeno por 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 12 h. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción y el residuo se purificó por Combiflash usando 25% de etil acetato-hexano como un eluyente para arrojar 2-acetil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (1.45 g, 92% de rendimiento).

m/z 264.

Paso-5: 2-(1-aminoetil)-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona



A una solución agitada de 2-acetil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (1.45 g, 5.51 mmol) en isopropóxido de titanio (9.68 mL, 33.0 mmol) se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.667 g, 5.51 mmol) a 0 °C. Después la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 12-18 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y se evaporó bajo presión reducida para obtener residuo crudo. El residuo

crudo se disolvió en MeOH y se enfrió a -78 °C después se
añadió NaBH₄ (0.833 g, 22.03 mmol) y se agitó a -10 °C por
2 h. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y
agua fría. La capa orgánica se separó y se concentró bajo
5 presión reducida para arrojar compuesto crudo que después
se agitó en HCl de dioxano (4M, 10 mL) por 15 minutos. La
mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio y
se extrajo en etil acetato (3 X 200 mL), la capa orgánica
combinada se lavó con agua (1 X 200 mL), se secó sobre
10 Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión
reducida para obtener el producto crudo que se purificó por
Combiflash usando 4-6% de MeOH-DCM como un eluyente para
arrojar 2-(1-aminoetil)-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (402
mg, 27.6% de rendimiento).

15 m/z 265.

Ejemplo 2:

Los siguientes compuestos intermedios se
prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1
con cambios apropiados a los reactivos a las condiciones de
20 reacción.

2-(1-aminoetil)-3-(3-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 283.

2-(1-Aminoetil)-7-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona

25 m/z 279.

2-(1-aminoetil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 301.

2-(1-aminoetil)-7-fluoro-3-(*m*-tolil)-4*H*-quinolizina-4-ona

5 m/z 297.

2-(1-aminoetil)-7-fluoro-3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4*H*-
quinolizina-4-ona

m/z 315.

2-(1-aminoetil)-7-fluoro-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4*H*-
10 quinolizina-4-ona

m/z 367.

2-(1-aminoetil)-7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 301.

15 2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4*H*-
quinolizina-4-ona

m/z 319.

2-(1-aminopropil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 297.

20 2-(1-aminopropil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4*H*-
quinolizina-4-ona

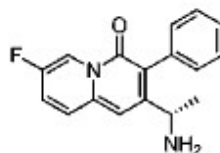
m/z 315.

2-(1-Aminoetil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 283.

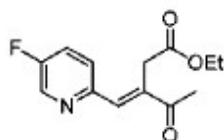
25

Ejemplo 3: Preparación de (S)-2-(1-Aminoetil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona



5

Paso-1: Etil 3-((5-fluoropiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoato



10

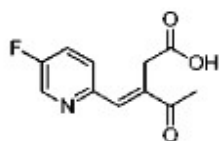
A una solución agitada de etil 3-(dietoxifosforilo)-4-oxopentanoato (224 g, 799 mmol) y 5-fluoropicolinaldehído (100 g, 799 mmol) en THF (250 mL) se añadió una solución de K_2CO_3 (122 g, 879 mmol) en agua (250 mL) a temperatura ambiente y se calentó a 45 °C por 3-4 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua helada (2000 mL) bajo sonicación. El producto sólido precipitado se filtró y secó bajo vacío para obtener Etil 3-((5-fluoropiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoato (135 g, 67.2% de rendimiento).

20

m/z 252.

Paso-2: Ácido 3-((5-fluoropiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoico

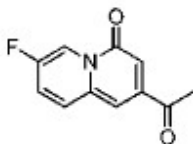
25



A una solución agitada de etil 3-((5-fluoropiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoato (134g, 533 mmol) en THF:agua:MeOH (2:2:1, 500 mL) se añadió hidróxido de litio (24.2 g, 587 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió agua (500 mL) al residuo. La mezcla así formada se neutralizó usando solución de 1N de HCl, un producto sólido precipitado se filtró y secó bajo alto vacío para obtener ácido 3-((5-fluoropiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoico (110 g, 92% de rendimiento).

m/z 224.

Paso-3:2-Acetil-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona



20

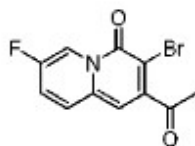
Una solución agitada de ácido 3-((5-fluoropiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoico (109 g, 488 mmol) en DMF seco (300 mL) se enfrió a 0 °C, al cual se añadió EDC.HCl (112 g, 586 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 10 min. HOBT (82 g, 537 mmol) y TEA (102 mL, 733

25

mmol) se añadió a la mezcla de reacción a esta temperatura. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción fue después
 5 vertida en agua congelada, el producto sólido precipitado se filtró, se secó bajo vacío para obtener 2-Acetil-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona (90 g, 90% de rendimiento).

m/z 206.

Paso-4: 2-Acetil-3-bromo-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona

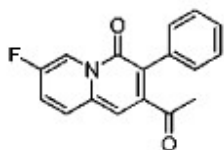


10

A una solución agitada de 2-acetil-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona (75 g, 366 mmol) en DMF (400 mL) se añadió una solución de NBS (65.1 g, 366 mmol, 200 mL DMF)
 15 gota a gota a 0-5 °C y se agitó a 0-5 °C por 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min. La mezcla de reacción fue después vertida en agua fría; un producto sólido precipitado se filtró y secó bajo alto vacío para obtener 2-acetil-3-bromo-7-fluoro-4*H*-
 20 quinolizina-4-ona (85 g, 82% de rendimiento).

m/z 284, 286.

Paso-5: 2-Acetil-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona



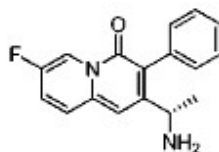
5 A una solución agitada de 2-acetil-3-bromo-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona (85 g, 299 mmol), ácido fenilborónico (39.8 g, 329 mmol) y Na₂CO₃ (95 g, 897 mmol) en agua:etanol:tolueno (750 mL, 1:2:2) se añadió Tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (8.63 g, 7.47 mmol)

10 con purga de nitrógeno por 10 min. La mezcla de reacción después se calentó a 85 °C por 9 h. El disolvente fue eliminado de la mezcla de reacción bajo presión reducida y el concentrado se extrajo con etil acetato (3 X 500 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 500 mL), se

15 secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se lavó con 12% de etil acetato-hexano para dar 2-Acetil-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (77 g, 92% de rendimiento).

20 m/z 282.

Paso-6: 2-(1-Aminoetil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona



5 A una solución agitada de 2-acetil-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (77 g, 273 mmol) en isopropóxido de titanio(IV) (321 ml, 1095 mmol) se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (38g, 314 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 9
10 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 L), solución saturada de NaCl (750 mL), agua (1.5 L) y se agitó por 25 min a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa nuevamente se agitó con DCM (3 X 500 mL). La capa orgánica combinada se filtró mediante Lecho de Celite
15 y el lecho se lavó con DCM, el filtrado combinado después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash que arrojó N-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-
20 quinolizina-2-il)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (66 g, 62.7% de rendimiento).

 A una suspensión agitada de NaBH₄ (6.35 g, 171.8 mmol) en THF (500 mL) se añadió N-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etilideno)-2-metilpropano-2-
25 sulfinamida (66 g, 171.8 mmol) a temperatura ambiente y la

mezcla de reacción se calentó a 45 °C por 1 a 1.5 h. La
mezcla de reacción se mitigó con Solución de NH₄Cl y se
extrajo con etil acetato (3 X 500 mL), la capa orgánica
combinada se lavó con solución saturada de salmuera (1 X
5 500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se
concentró bajo presión reducida para obtener (S)-N-1-(7-
fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)-2-
metilpropano-2-sulfinamida.

En un matraz de fondo redondo (S)-N-1-(7-fluoro-
10 4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)-2-metilpropano-2-
sulfinamida (66 g, 171 mmol) se tomó en agua (330 mL) y se
calentó a 45 °C, después se añadió 330 mL de etanol y se
calentó a 80 °C por 10 min. La mezcla de reacción se agitó
a temperatura ambiente por 3 h seguido por enfriamiento a
15 0-5 °C por 1 h. El producto sólido se filtró y se lavó con
agua-etanol congelado (330 mL, 4 :1) y se secó bajo alto
vacío para obtener pure, (S)-N-(S)-1-(7-fluoro-4-oxo-3-
fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)-2-metilpropano-2-
sulfinamida (36 g, 54.5% de rendimiento, pureza = 99.28%,
20 Pureza quiral = 98.52%). La estructura se confirmó por
Difractometría de rayos X.

A una solución agitada de (S)-N-(S)-1-(7-fluoro-
4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)-2-metilpropano-2-
sulfinamida (36 g, 93 mmol) a 0 °C se añadió lentamente HCl
25 metanólico (140 mL, 421 mmol) y se agitó a temperatura

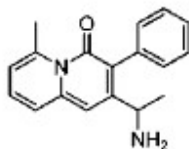
ambiente por 30 min. El disolvente fue eliminado de la
mezcla bajo presión reducida, después de lo cual, el
residuo se basificó con solución saturada de NaHCO_3 y se
extrajo con etil acetato (5 X 300 mL), la capa orgánica
5 combinada se lavó con agua (1 X 100 mL), se secó sobre
 Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión
reducida para obtener compuesto sólido amarillo (S)-2-(1-
aminoetil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (23.6 g,
90% de rendimiento).

10

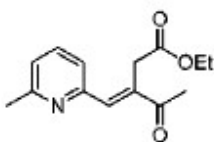
m/z 283.

**Ejemplo 4: Preparación de 2-(1-Aminoetil)-6-metil-3-fenil-
4*H*-quinolizina-4-ona**

15



Paso-1: etil 3-((6-metilpiridina-2-il)metileno)-4-
20 oxopentanoato

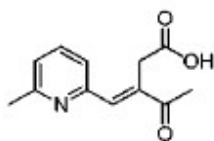


25

A una solución agitada de etil 3-(dietoxifosforilo)-4-oxopentanoato (12.72 g, 45.4 mmol) y 6-metilpicolinaldehído (5 g, 41.3 mmol) en etanol se añadió etóxido de sodio (3.09 g, 45.4 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó a esta temperatura por 1 h. El disolvente fue eliminado de la mezcla de reacción bajo presión reducida y se extrajo con DCM (3 X 200 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por Combiflash usando 20% de etil acetato-hexano como un eluyente para arrojar etil 3-((6-metilpiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoato (4.1 g, 40.2% de rendimiento).
m/z 248.

15

Paso-2: ácido 3-((6-metilpiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoico



20

A una solución agitada de etil 3-((6-metilpiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoato (15 g, 60.72 mmol) en THF-agua (200 mL) se añadió hidróxido de sodio (4.9 g, 121.44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con 1N de HCl

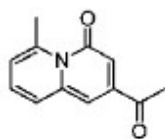
25

acuoso y se evaporó el disolvente.

m/z 220.

Paso-3: 2-acetil-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona

5



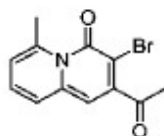
A una solución agitada de ácido 3-((6-metilpiridina-2-il)metileno)-4-oxopentanoico (12 g, 54.7 mmol) en DMF seco (50 mL) se añadió EDC.HCl (20.99 g, 109 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 10 minutos. HOBT (12.57 g, 82 mmol) y TEA (22.89 mL, 164 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se mitigó con agua fría y se extrajo con DCM (3 X 200 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combiflash usando 40% de etil acetato-hexano como un eluyente para obtener 2-acetil-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona (7.1 g, 64.5% de rendimiento).

20

m/z 202.

Paso-4: 2-acetil-3-bromo-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona

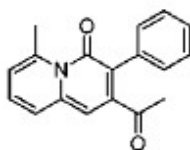
25



A una solución agitada de 2-acetil-6-metil-4H-quinolizina-4-ona (7 g, 34.8 mmol) en DCM (50 mL) se añadió NBS (4.95 g, 27.8 mmol) a gran cantidad a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 45 minutos. La mezcla de reacción fue entonces diluida con agua y se extrajo con DCM (3 X 200 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por Combiflash usando 25% de etil acetato-hexano como un eluyente para arrojar 2-acetil-3-bromo-6-metil-4H-quinolizina-4-ona (7.3 g, 74.9% de rendimiento).

m/z 280, 282.

Paso-5: 2-acetil-6-metil-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona

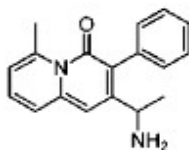


A la solución agitada de 2-acetil-3-bromo-6-metil-4H-quinolizina-4-ona (5.8 g, 20.71 mmol), ácido fenilborónico (3.03 g, 24.85 mmol) y Na₂CO₃ (6.58 g, 62.1 mmol) en agua:etanol:tolueno (60 mL, 1:2:2) se añadió

Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.196 g, 1.035 mmol) bajo purga de nitrógeno por 15 minutos. La mezcla de reacción después se calentó a 80 °C por 12 h. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción y el residuo se purificó por Combiflash usando 25% de etil acetato-hexano como un eluyente para obtener 2-acetil-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (5.41 g, 94% de rendimiento).

m/z 278.

10 Paso-6: 2-(1-aminoetil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona



15 Método A: A una solución agitada de 2-acetil-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (5.4 g, 19.47 mmol) en isopropóxido de titanio (34.2 mL, 117 mmol) se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.83 g, 23.37 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 12-18 h.

20 Después la mezcla de reacción se extrajo con DCM y se evaporó bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo fue después disuelto en MeOH y se enfrió a -78 °C, a la mezcla después se añadió NaBH₄ (2.95 g, 78 mmol) y se agitó a -10 °C por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con

25 etil acetato y agua fría. La capa orgánica se separó y se

concentró bajo presión reducida, el residuo así obtenido se agitó en HCl de dioxano (4M, 20 mL) por 15 minutos. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio y se extrajo en etil acetato (3 X 200 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó por Combiflash usando 4-6% de MeOH-DCM como un eluyente para arrojar 2-(1-aminoetil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (2.5 g) en 46% de rendimiento.

m/z 279.

Método B: A una solución agitada de 2-acetil-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (150 mg, 0.541 mmol) en amoníaco metanólico (5.02 mL, 35.2 mmol) se añadió NH₄Cl (289 mg, 5.41 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a 60 °C por 9 h. Después de la formación de iminas la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (30.7 mg, 0.811 mmol) y se agitó a 0-5 °C por 15 minutos. La mezcla de reacción se mitigó con agua fría y se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado después se extrajo con etil acetato (2 X 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combiflash usando 4-6% de MeOH-DCM como un eluyente para arrojar 2-(1-aminoetil)-

6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (110 mg) en 73.1% de rendimiento.

Ejemplo 5:

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 con cambios apropiados a los reactivos a las condiciones de reacción.

10 2-(1-aminoetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 297.

2-(1-aminoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 315.

15 2-(1-aminoetil)-3-(3,4-difluorofenil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 315.

2-(1-aminoetil)-7-fluoro-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona

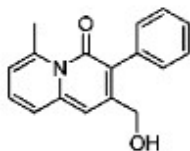
20 m/z 297.

2-(1-aminoetil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona

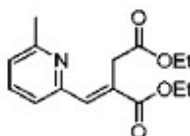
m/z 315.

25 **Ejemplo 6:** 2-(Hidroximetil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-

4-ona



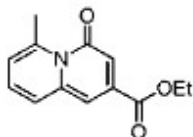
5 Paso-1: Dietil 2-((6-metilpiridina-2-il)metileno)succinato



A una solución agitada de dietil 2-
 10 (dietoxifosforilo)succinato (7.5g, 24.17 mmol) y etóxido de sodio (2.467 g, 36.3 mmol) en etanol se añadió 6-metilpicolinaldehído (3.51 g, 29.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y después se calentó a 50°C por 1 h. El
 15 disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo así obtenido se diluyó con agua fría y se extrajo con DCM (2 X 150 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar el producto
 20 crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando 10% de etil acetato-hexano como un eluyente para obtener dietil 2-((6-metilpiridina-2-il)metileno)succinato (2.5 g, 37.3 %) de rendimiento.

m/z 278.

Paso-2: Etil 6-metil-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-carboxilato



5 En un matraz de fondo redondo, PPA (1200 mg, 2.164 mmol) se tomó y se calentó a 60 °C, al cual se añadió Dietil 2-((6-metilpiridina-2-il)metileno)succinato (600 mg, 2.164 mmol) durante 1 h y después la temperatura se aumentó lentamente a 140 °C en 2 h y se calentó a 140 °C por 1 h.

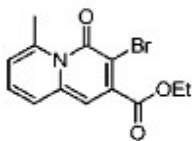
10 La mezcla de reacción fue después permitida a enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se añadió a 20 mL de agua y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla después se extrajo con DCM (2 X 100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua

15 (1 X 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combiflash usando 40% de etil acetato-hexano como un eluyente para obtener etil 6-metil-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-carboxilato (70

20 mg, 13.99%).

m/z 232.

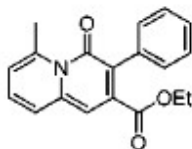
Paso-3: Etil 3-bromo-6-metil-4-oxo-4*H*-quinolizina-2-carboxilato



5 Este compuesto se preparó siguiendo el método de bromación como se describe en el paso 3 del ejemplo 1 o el paso 4 del ejemplo 4.

m/z 310, 312.

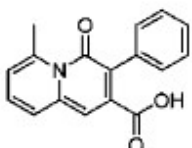
10 Paso-4: Etil 6-metil-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-carboxilato



15 Este compuesto se preparó siguiendo el método de reacción de acoplamiento de Suzuki descrito en el paso 4 del ejemplo 1 o el paso 5 del ejemplo 4.

m/z 308.

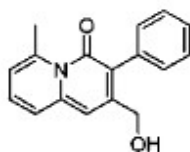
20 Paso-5: ácido 6-metil-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-carboxílico



A una solución agitada de etil 6-metil-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-carboxilato (300 mg, 0.976 mmol) en THF:etanol:agua (15 mL) se añadió NaOH (78 mg, 1.952 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 12 h. El disolvente fue eliminado de la mezcla de reacción bajo presión reducida, agua se añadió al residuo y se neutralizó con 1N de HCl acuoso y la mezcla se extrajo con etil acetato (2 X 100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por Combiflash para arrojar ácido 6-metil-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-carboxílico (250 mg, 92 % de rendimiento).

m/z 280.

Paso-6: 2-(hidroximetil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona

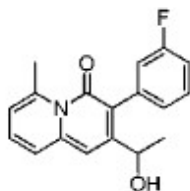


A una solución agitada de 6-metil-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-carboxílico ácido (250 mg, 0.895 mmol) en THF (20 mL) se añadió CDI (160 mg, 0.985 mmol) y se calentó a 55°C por 30 minutos. La mezcla así obtenido se añadió gota a gota a la suspensión de NaBH₄ (135 mg, 3.58 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C y se agitó por 10 minutos a 0 °C. La

mezcla de reacción fue después vertida en 10 ml de solución saturada de cloruro de amoníaco y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla después se extrajo con etil acetato (3 X 50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por Combiflash para obtener 2-(hidroximetil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (120 mg) en 50.5% de rendimiento.

m/z 266.

Ejemplo 7: 3-(3-Fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona



A una solución agitada de 2-acetil-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona (1 g, 3.39 mmol) en EtOH (25mL) se añadió NaBH₄ (0.512 g, 13.55 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción fue después mitigada con agua fría y se extrajo con etil acetato (3 X 50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1 X 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 3-

(3-Fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-6-metil-4*H*-quinolizina-4-ona (950 mg) en 94% de rendimiento.

m/z 298.

5 **Ejemplo 8:**

Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 y 7 con cambios apropiados a los reactivos en las condiciones de reacción.

10 2-(hidroximetil)-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona

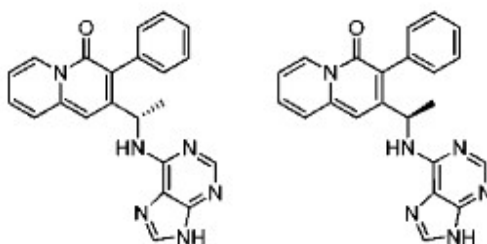
m/z 252.

7-fluoro-2-(1-hidroxietil)-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona

m/z 284.

15 **Ejemplo 9: Preparación de 2-(1-((9*H*-purin-6-il)amino)etil)-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (Compuesto 1)**

20



Una solución agitada de 2-(1-aminoetil)-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (300 mg, 1.136 mmol) y 6-cloro-9*H*-purina (227 mg, 1.477 mmol) en una mezcla de etanol-agua (30 mL, 1:1) se calentó a 100 °C por 20 h. El disolvente se

25

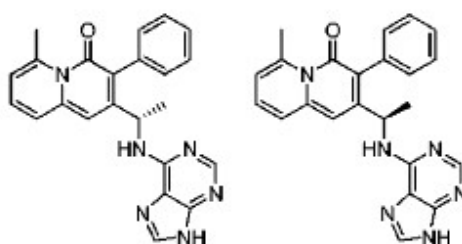
evaporó de la mezcla de reacción y el residuo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener un producto racémico que se purificó aún más mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **1a** (RT-5.87) y el
 5 de elución en la columna Quiral IA es **1b** (RT-10.36).

1a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.14 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.89 -
 10 7.26 (m, 7H), 7.21 - 6.91 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

m/z 383.

Ejemplo 10: Preparación de 2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-6-metil-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona
 15 **(Compuesto 2)**

20



25

Una solución agitada de 2-(1-Aminoetil)-6-metil-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (300 mg, 1.078 mmol) y 6-cloro-9H-purina (217 mg, 1.401 mmol) en una mezcla de etanol-agua (30 mL, 1:1) y TEA (0.225 mL, 1.617 mmol) se

calentó a 100 °C por 20 h. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción y el residuo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener producto racémico que se purificó aún más mediante HPLC quiral para obtener
 5 dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **2a** (RT-6.33) y el segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **2b** (RT-8.88).

2a: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.46 (m, 5H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

m/z 397.

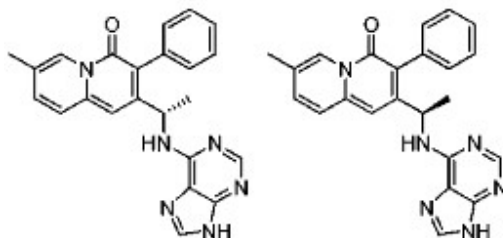
15 **Ejemplo : 11**

Los siguientes compuestos se prepararon usando el proceso descrito en los Ejemplos 9 y 10 con materiales de inicio/intermedios apropiados y bajo condiciones de reacción apropiadas.

20

2-(1-((9*H*-purin-6-il)amino)etil)-7-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (Compuesto 3)

25



5

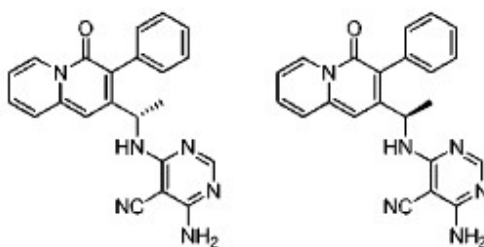
El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **3a** (RT-3.83) y el
 10 segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **3b** (RT-6.06).

3a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.75 – 7.11 (m, 7H), 6.99 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (d, J =
 15 7.0 Hz, 3H).

m/z 397.

4-Amino-6-((1-(4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 4)

20

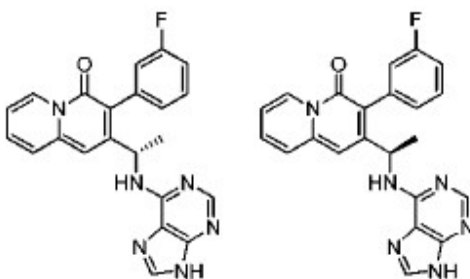


25

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **4a** (RT-6.68) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **4b** (RT-9.17).

4a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 3H), 7.56 – 7.39 (m, 4H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
m/z 383.

2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 5)



El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **5a** (RT-4.80) y el segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **5b** (RT-9.62).

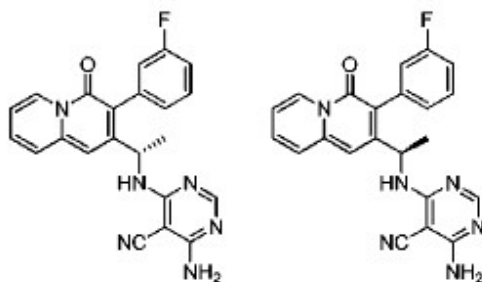
5a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.79 (s, 1H),

8.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

5 m/z 401.

4-Amino-6-((1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 6)

10



15

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **6a** (RT-5.61) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **6b** (RT-8.54).

20

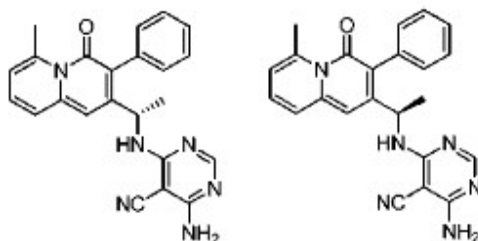
6a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 – 7.10 (m, 6H), 7.02 (s, 1H), 5.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

m/z 401.

25

4-Amino-6-((1-(6-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 7)

5



El producto racémico se purificó mediante HPLC
 10 quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero
 de elución en la columna Quiral IA es **7a** (RT-7.27) y el
 segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es
7b (RT-9.36).

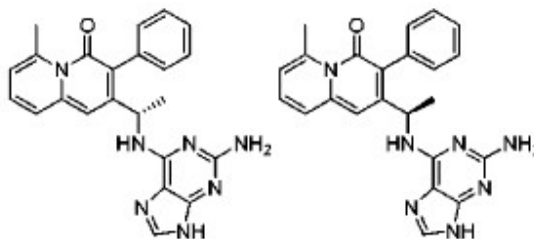
7a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H),
 15 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 7.32
 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz,
 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H),
 2.80 (s, 3H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 397.

20

2-(1-((2-Amino-9H-purin-6-il)amino)etil)-6-metil-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 8)

25



5

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **8a** (RT-4.82) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **8b** (RT-7.14).

10

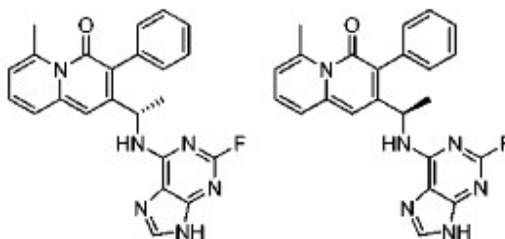
8a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.47 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.45 - 5.39 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

15

m/z 412.

2-(1-((2-Fluoro-9H-purin-6-yl)amino)etil)-6-metil-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 9)

20



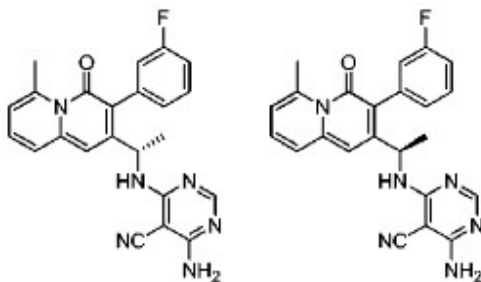
25

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **9a** (RT-9.10) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **9b** (RT-12.63).

9a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 - 7.25 (m, 5H), 7.09 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

m/z 415.

4-Amino-6-((1-(3-(3-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 10)



El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **10a** (RT-7.67) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **10b** (RT-10.45).

10a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H),

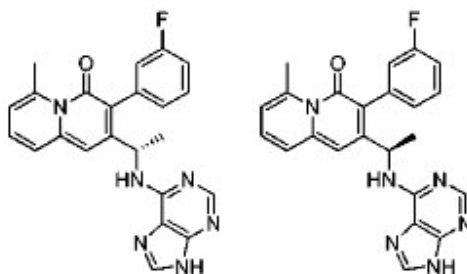
7.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 3H), 7.28 – 7.09 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

m/z 415.

5

2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 11)

10



15

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **11a** (RT-5.78) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **11b** (RT-8.61).

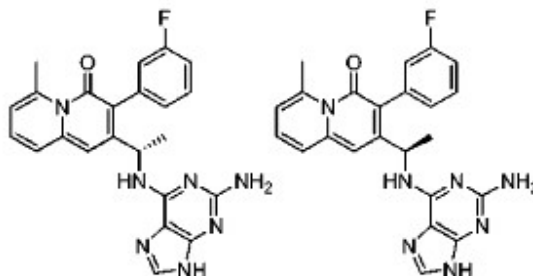
20

11a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 7.48 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

m/z 415.

25

2-(1-((2-Amino-9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(3-fluorofenil)-

6-metil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 12)

5

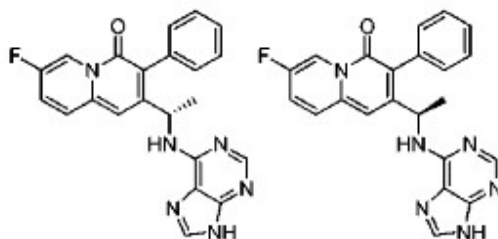
El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **12a** (RT-8.62) y el
 10 segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **12b** (RT-14.78).

12a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.51 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 3H), 7.29 – 7.05 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H),
 15 5.43 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

m/z 430.

2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 13)

20



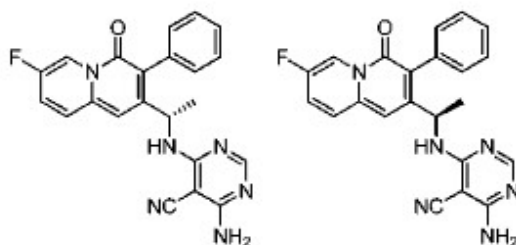
25

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **13a** (RT-4.40) y el
 5 segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **13b** (RT-6.12).

13a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (m, 1H), 8.14 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 7.77 (m, 2H), 7.63 – 7.24 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
 10 m/z 401.

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 14)

15



El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **14a** (RT-5.89) y el
 20 segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **14b** (RT-8.38).

14a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, J =
 25

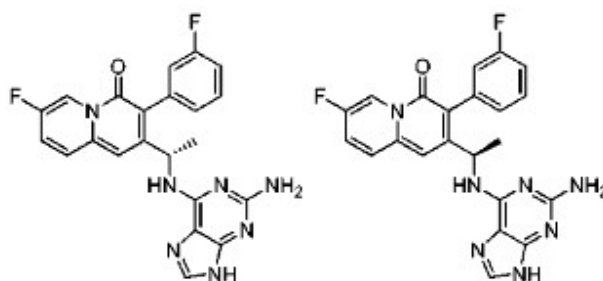
6.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 7.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

m/z 401.

5

2-(1-((2-Amino-9H-purin-6-yl)amino)etil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 15)

10



15

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **15a** (RT-5.46) y el segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **15b** (RT-7.30).

20

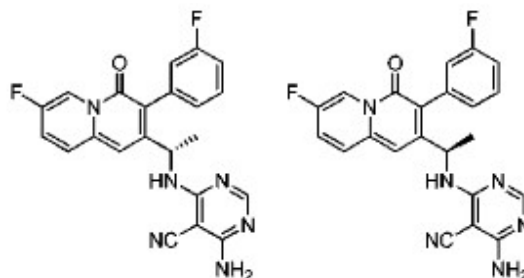
15a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 – 12.07 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.06 – 7.67 (m, 3H), 7.67 – 7.30 (m, 4H), 7.31 – 7.01 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.16 (m, 1H), 1.23 (d, J = 3.9 Hz, 3H).

m/z 434.

25

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-

quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 16)

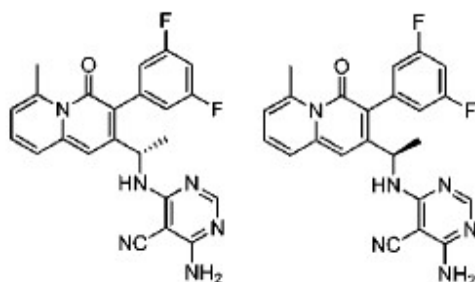


El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **16a** (RT-5.00) y el segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **16b** (RT-6.53).

16a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.72 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 – 7.00 (m, 7H), 5.05 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

m/z 419.

4-Amino-6-((1-(3-(3,5-difluorofenil)-6-metil-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 17)



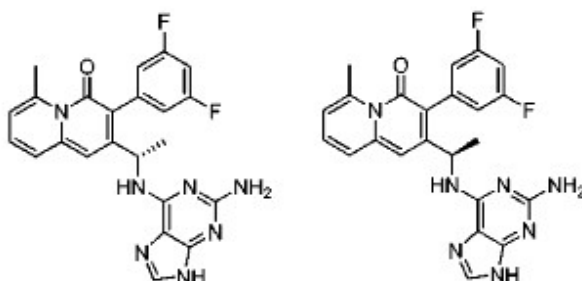
5

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **17a** (RT-8.74) y el
 10 segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **17b** (RT-11.42).

17a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
 15 m/z 433.

2-(1-((2-amino-9H-purin-6-yl)amino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-metil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 18)

20

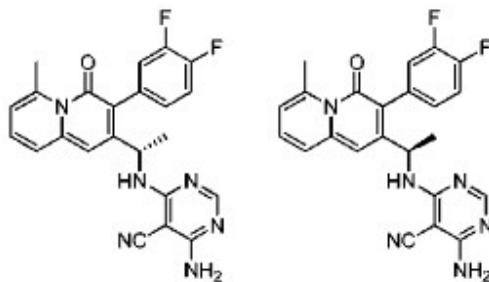


25

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **18a** (RT-8.00) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **18b** (RT-13.75).

18a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.29 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.08 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
m/z 448.

4-Amino-6-((1-(3-(3,4-difluorofenil)-6-metil-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 19)

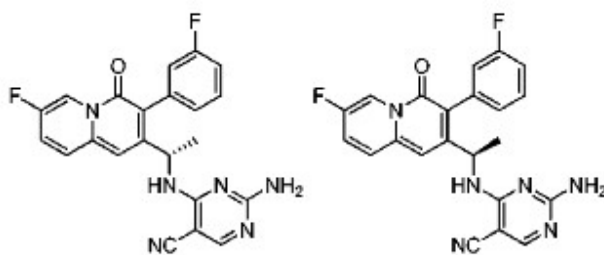


El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **19a** (RT-8.41) y el segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **19b** (RT-12.91).

19a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.03 – 4.84 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

m/z 433.

2-Amino-4-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 20)

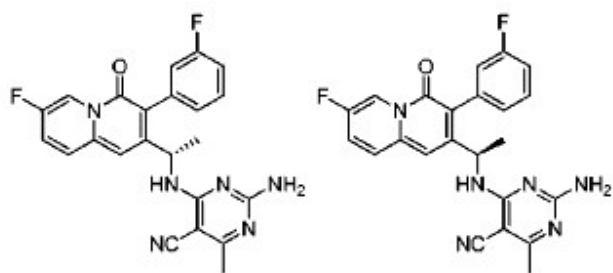


El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **20a** (RT-6.19) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **20b** (RT-8.98).

20a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.77 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.23 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.14 – 4.99 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

m/z 419.

2-Amino-4-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 21)

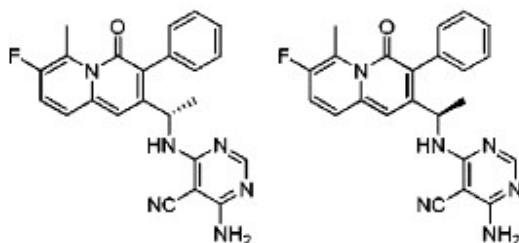


El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **21a** (RT-5.39) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **21b** (RT-8.61).

21a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.13 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.17 - 4.95 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

m/z 433.

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-6-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 22)



5

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **22a** (RT-4.86) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **22b** (RT-5.63).

10

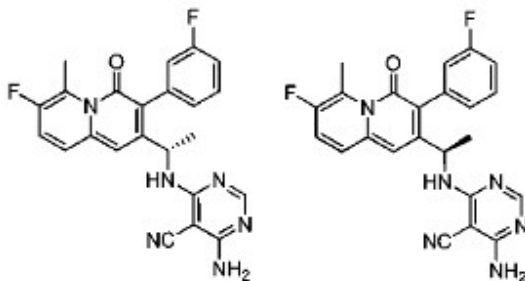
22a: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.12 (s, 1H), 7.47 (m, 5H), 7.18 (m 1H), 7.10 – 6.96 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 2.89 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

15

m/z 415.

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil) amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 23)

20



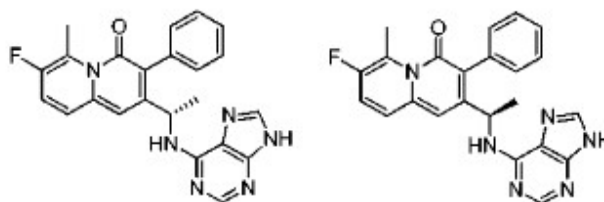
25

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **23a** (RT-5.72) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **23b** (RT-6.87).

23a: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.13 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 – 7.14 (m, 2H), 7.15 – 6.96 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.09 – 4.86 (m, 1H), 2.90 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

m/z 433.

2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-7-fluoro-6-metil-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 24)



El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **24a** (RT-7.18) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **24b** (RT-9.17).

24a: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.16 – 7.01 (m, 1H), 6.96

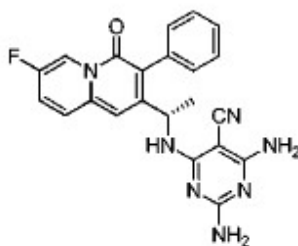
(m, 1H), 6.72 - 6.50 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.89 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

m/z 415.

5

(S)-2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 25)

10



15

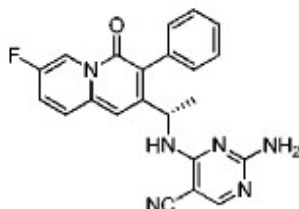
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.82 (dd, $J = 6.0, 2.5$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.08 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

m/z 416.

20

25

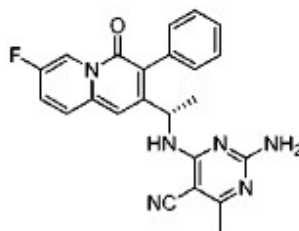
(S)-2-amino-4-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 26)



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.47 (brs, 1H), 5.12 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

m/z 401.

(S)-2-amino-4-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)-6-metilpirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 27)

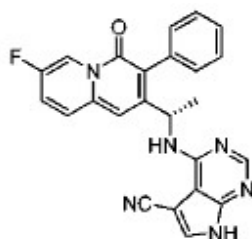


¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.36 (brs, 1H), 5.10 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

m/z 415.

(S)-4-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 28)

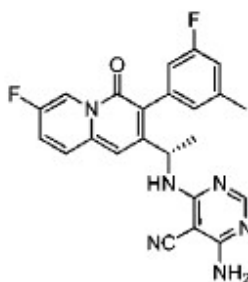
5



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.82
10 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.80
(m, 1H), 7.63 - 7.32 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 6.61 (d, J =
5.9 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
m/z 425.

15 (S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-
oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-
carbonitrilo (Compuesto 29)

20



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (dd, J = 6.0,
25 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H),

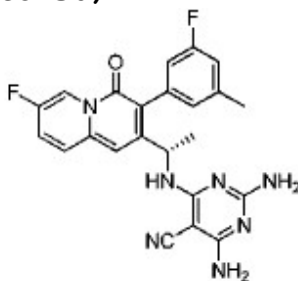
7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.15 (s, 1H),
7.05 - 6.95 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.31 (d, J
= 7.0 Hz, 3H).

m/z 433.

5

**(S)-2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluoro-5-metilfenil)-
4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-
carbonitrilo (Compuesto 30)**

10



15

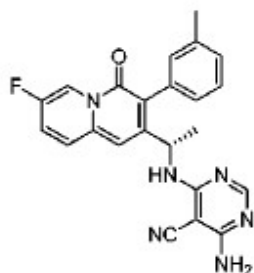
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (dd, J = 6.0,
2.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H),
7.13 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.8
Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.24 (d,
 J = 6.8 Hz, 3H).

m/z 448.

20

**(S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-(m-tolil)-4H-
quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 31)**

25



5

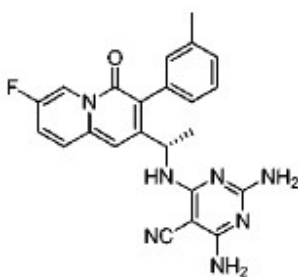
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.19 – 6.77 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.36 – 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

10

m/z 415.

(S)-2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-(m-tolil)-4H-quinolizina-2-il)etil)-amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 32)

15



20

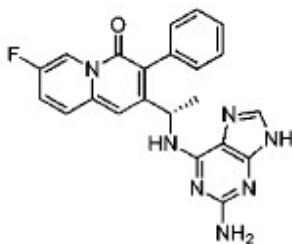
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.30 – 7.00 (m, 3H), 6.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.11 (bs, 2H), 5.22 – 4.94 (m, 1H), 2.35

25

(s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.8$, 3H).

m/z 430.

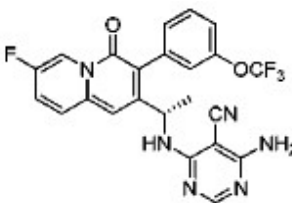
(S)-2-(1-((2-amino-9H-purin-6-yl)amino)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 33)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.80 (dd, $J = 6.1, 2.5$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.31 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.19 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

m/z 416.

(S)-4-amino-6-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 34)

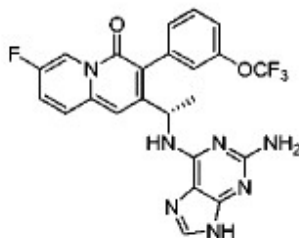


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 8.00 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H),

7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 3H), 7.28 (s, 2H),
7.17 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

m/z 485.

5 **(S)-2-(1-((2-amino-9H-purin-6-yl)amino)etil)-7-fluoro-3-(3-(trifluorometoxi)-fenil)-4H-quinolizina-4-ona** (Compuesto 35)

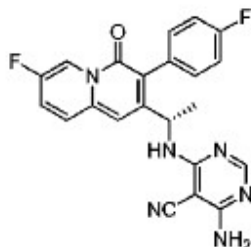


10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (dd, $J = 6.0$,
2.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 - 7.50 (m, 5H), 7.40 (d, J
= 7.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.13 (m, 1H),
15 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

m/z 500.

(S)-4-amino-6-(1-(7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-4H-quinolizina-2-yl)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
20 **(Compuesto 36)**

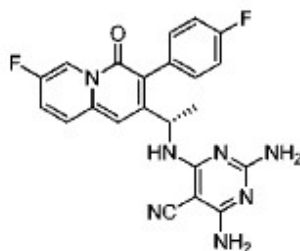


25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.03 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 419.

(S)-2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 37)



15

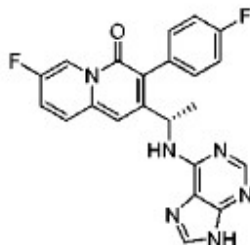
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

m/z 434.

(S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 38)

25



5

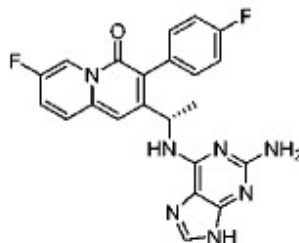
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.93 – 8.51 (m, 1H), 8.34 – 8.02 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

10

m/z 419.

(S)-2-(1-((2-amino-9H-purin-6-yl)amino)etil)-7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 39)

15



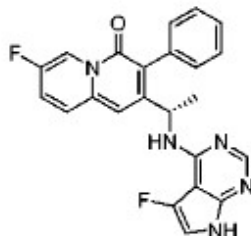
20

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.64 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.17 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

m/z 434.

25

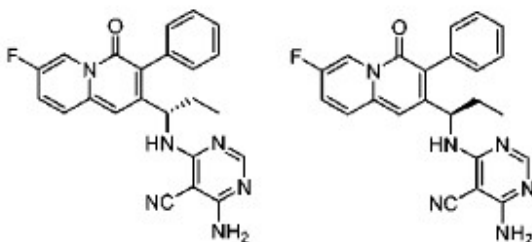
(S)-7-fluoro-2-(1-((5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino)etil)-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 40)



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.43 (s, 1H), 8.81 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

m/z 418.

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 41)



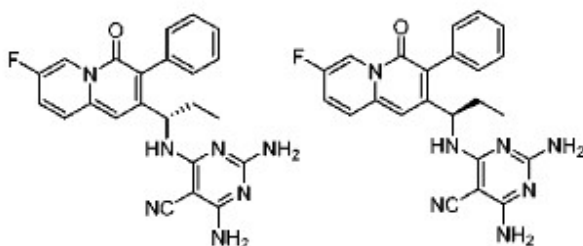
El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **41a** (RT-3.74) y el

segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **41b** (RT-4.31).

41a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

m/z 415.

2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 42)



El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **42a** (RT-7.29) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **42b** (RT-10.08).

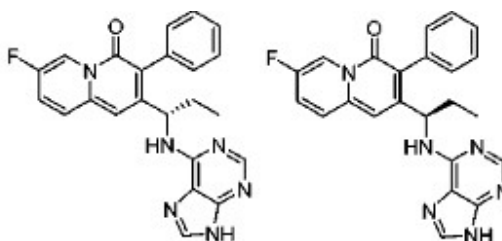
42a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.01 – 4.87 (m, 1H), 1.86 –

1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.37 (m, 1H), 0.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

m/z 430.

5 **2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)propil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 43)**

10



15

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral PAK IA es **43a** (RT-3.95) y el segundo enantiómero de elución en la columna Quiral PAK IA es **43b** (RT-5.56).

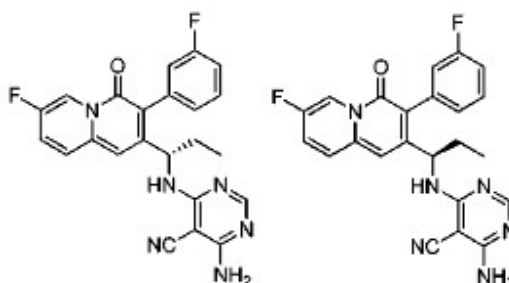
20

43a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

m/z 415.

25

4-Amino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-quinolizina-2-yl)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo

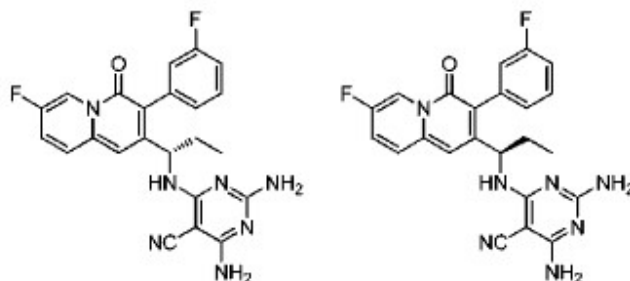
(Compuesto 44)

5 El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **44a** (RT-6.05) y el
10 segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **44b** (RT-8.86).

44a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.49 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 5H), 4.92 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

m/z 433.

2,4-diamino-6-((1-(7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)propil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
20 **(Compuesto 45)**



5

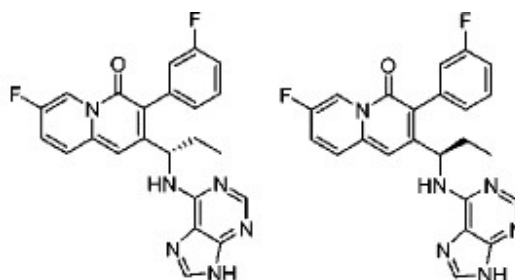
El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **45a** (RT-6.80) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **45b** (RT-10.24).

45a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.90 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.66 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

m/z 448.

2-(1-((9H-purin-6-yl)amino)propil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 46)

25



5

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **46a** (RT-4.03) y el segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **46b** (RT-5.73).

10

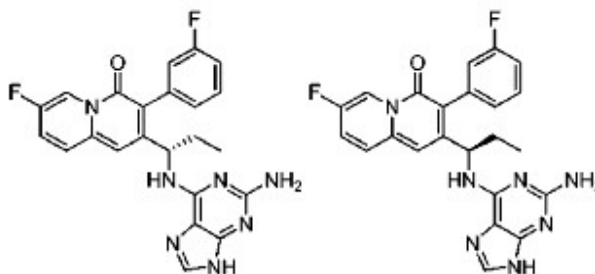
46a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.11 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

15

m/z 433.

2-(1-((2-amino-9H-purin-6-yl)amino)propil)-7-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 47)

20



25

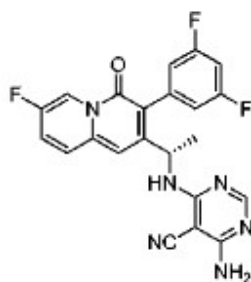
El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna Lux Celulosa-1 es **47a** (RT-5.61) y el segundo enantiómero de elución en la columna Lux Celulosa-1 es **47b** (RT-7.87).

47a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.49 (m, 5H), 7.31 – 7.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 0.71 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

m/z 448.

(S)-4-amino-6-((1-(3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo

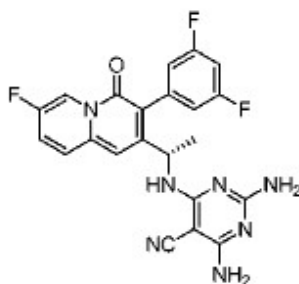
(Compuesto 48)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.62 (m, 3H), 7.33 – 7.15 (m, 2H), 5.05 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

m/z 437.

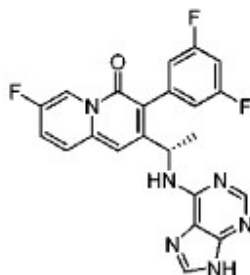
(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4-oxo-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 49)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.16 – 6.96 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.02 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 452.

(S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 50)



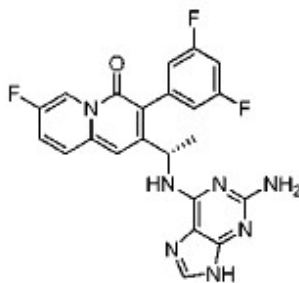
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.83

(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

m/z 437.

5

(S)-2-(1-((2-amino-9H-purin-6-yl)amino)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 51)



10

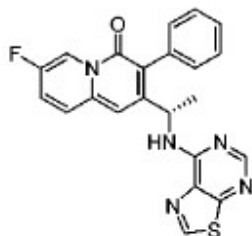
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.63 (dd, $J = 10.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 5.14 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

15

m/z 452.

(S)-7-fluoro-3-fenil-2-(1-(tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-ilamino)etil)-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 52)

20

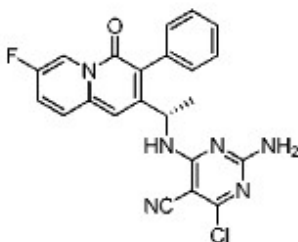


25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.85 - 8.77 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.25 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 418.

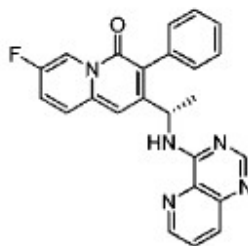
(S)-2-amino-4-cloro-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo
(Compuesto 53)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.11 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

m/z 435, 437.

(S)-7-fluoro-3-fenil-2-(1-(pirido[3,2- d]pirimidina-4-ilamino)etil)-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 54)



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 - 8.75 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.36 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 5.28 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

10

m/z 412.

15

Ejemplo 12: Preparación de (S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 14a).

20

A una solución agitada de (S)-2-(1-aminoetil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (7.0 g, 24.80 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (3.83 g, 24.80 mmol) en DMF (75 mL) se añadió DIPEA (6.50 mL, 37.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se calentó a 80 °C por 8 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua congelada y el precipitado sólido se filtró y secó bajo alto vacío. El sólido fue después disuelto en etil acetato (500 mL) y la solución así formada se concentró lentamente en evaporador giratorio hasta que el volumen

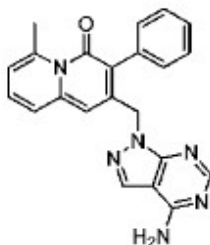
25

remanente en el matraz fue de 100 mL. El sólido formado en el matraz se filtró y secó bajo alto vacío para obtener 6.4 g de (S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo. El producto también fue recuperado del filtrado concentrándolo y purificando el residuo por cromatografía flash, y mayor cristalización usando etil acetato. El rendimiento combinado de (S)-4-amino-6-((1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo (compuesto 14a) fue 7.4 g (74.5%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 7.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

m/z 401.

Ejemplo 13: 2-((4-Amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)metil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (Compuesto 55)



Una solución agitada de 2-(Hidroximetil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (100 mg, 0.377 mmol) y TEA (0.105 mL, 0.754 mmol) en DCM se enfrió a 0 °C, que después se añadió MeSO₂Cl (0.044 mL, 0.565 mmol) y se agitó a 0 °C por 30 minutos. La mezcla de reacción se mitigó con agua fría y se extrajo con DCM (2 X 25 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo fue disuelto en DMF (5 mL) y al cual se añadió Cs₂CO₃ (184 mg, 0.565 mmol) y 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina (61.1 mg, 0.452 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a 85 °C por 2 h, y después se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo fue después purificado por HPLC preparativa para obtener 2-((4-Amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)metil)-6-metil-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (Compuesto 55) en 24 % de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 7H), 7.01 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.99 (s, 3H).

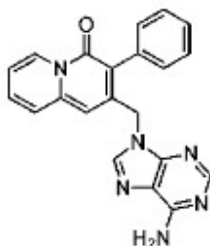
m/z 383.

Ejemplo 14:

Los siguientes compuestos se prepararon usando el proceso descrito anteriormente en el ejemplo 13 con

materiales de inicio/intermedios apropiados y bajo condiciones de reacción apropiadas.

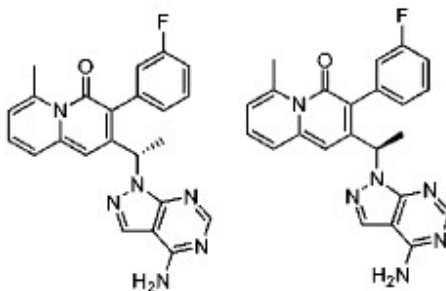
2-((6-Amino-9H-purin-9-yl)metil)-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 56)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.27 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.23 (s, 2H).

m/z 369.

2-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-yl)etil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 57)



El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero

de elución en la columna Quiral IA es **57a** (RT-4.37) y el segundo enantiómero de elución en la columna Quiral IA es **57b** (RT-6.63).

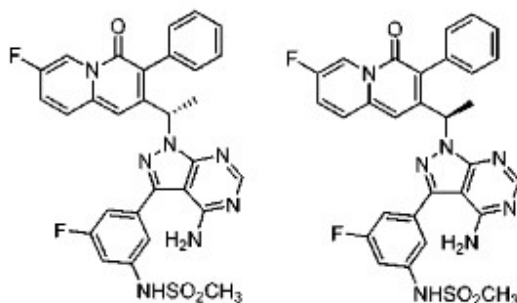
57a: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 415.

10

Ejemplo 15: N-(3-(4-amino-1-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida (Compuesto 58)

15



20

A una solución agitada de 7-fluoro-2-(1-hidroxietil)-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (0.450 g, 1.588 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (0.415 g, 1.588 mmol), y trifenilfosfina (0.625 g, 2.383 mmol) en THF (15 ml) se añadió diisopropilazodicarboxilato (0.463 ml, 2.383 mmol) gota a gota a 45 °C. La mezcla resultante

25

se agitó a 45 °C por 26 h. La mezcla de reacción se mitigó con agua, se extrajo con etil acetato (3 X 50 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para arrojar el producto
5 crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash usando 70% de etil acetato-hexano como un eluyente para obtener 2-(1-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (0.430 g, 51.4 % de rendimiento).

10 A una mezcla agitada de 2-(1-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (0.350 g, 0.665 mmol), N-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida (0.524 g, 1.663 mmol), Na₂CO₃
15 (0.998 ml, 1.995 mmol), PdCl₂(dppf) (0.073 g, 0.100 mmol) y DMF (3 mL) se calentó a 120 °C por 4 h. La mezcla de reacción fue después vertida en agua, un producto sólido precipitado se filtró, se secó y fue purificado por cromatografía en columna flash usando 80% de etil acetato-
20 hexano como un eluyente para arrojar N-(3-(4-amino-1-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4*H*-quinolizina-2-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-3-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida racémico (Compuesto 58) en
25 64% de rendimiento.

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **58a** (RT-5.26) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **58b** (RT-6.67).

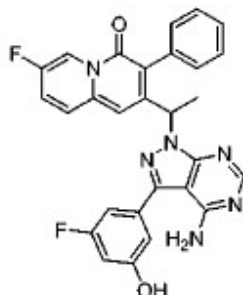
58a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.19 (m, 7H), 7.09 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.03 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 588.

Ejemplo 16:

Los siguientes compuestos se prepararon usando el proceso descrito en el Ejemplo 15 con materiales de inicio/intermedios apropiados y bajo condiciones de reacción apropiadas.

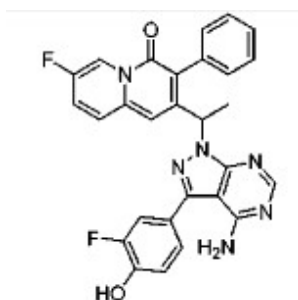
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 59)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.02 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 511.

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-
d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-
ona (Compuesto 60)



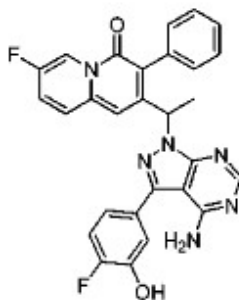
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (m, 7H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 511.

2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (Compuesto 61)

5

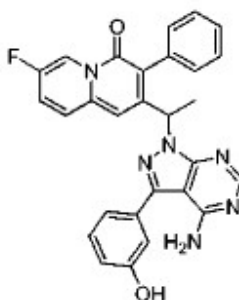


^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.83 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.24 (m, 8H), 7.13 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.01 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

m/z 511.

2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4*H*-quinolizina-4-ona (Compuesto 62)

20



^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.77 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.8, 5.8

25

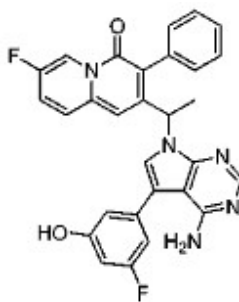
Hz, 1H), 7.80 – 7.25 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 1.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

m/z 493.

5

2-(1-(4-amino-5-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 63)

10



15

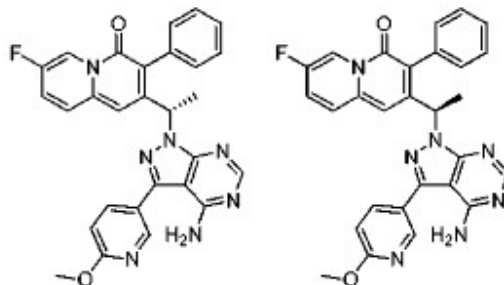
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J = 6.0, 2.5$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.75 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.88 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

20

m/z 510.

2-(1-(4-amino-3-(6-metoxipiridina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 64)

25



5

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **64a** (RT-5.03) y el
 10 segundo enantiómero de elución en la columna QUIRALPAK IA es **64b** (RT-7.28).

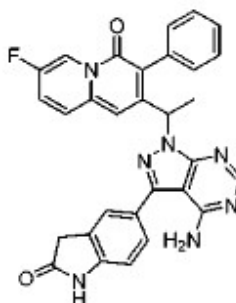
64a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (m, 7H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.02 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

15

m/z 508.

20 **2-(1-(4-amino-3-(2-oxoindolin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 65)**

25



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.01 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

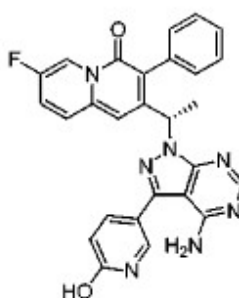
10

m/z 532.

(S)-2-(1-(4-amino-3-(6-hidroxipiridina-3-il)-1H-

15

pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 66)



20

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.85 – 8.81 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.52 –

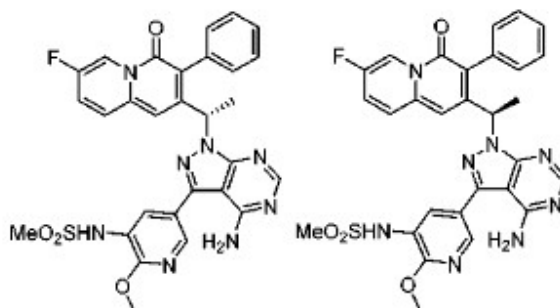
25

7.35 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

m/z 494.

5 **N-(5-(4-amino-1-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-il)-2-metoxipiridina-3-il)metanosulfonamida (Compuesto 67)**

10



15

El producto racémico se purificó mediante HPLC quiral para obtener dos fracciones. El primer enantiómero de elución en la columna QUIRAL PAK ID es **67a** (RT-4.04) y el segundo enantiómero de elución en la columna QUIRAL PAK ID es **67b** (RT-4.75).

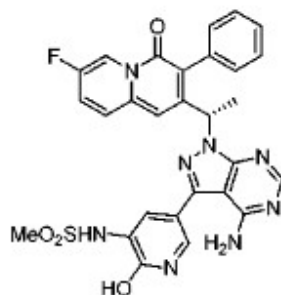
20

67a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

m/z 601.

25

(S)-N-(5-(4-amino-1-(1-(7-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-quinolizina-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-il)-2-hidroxipiridina-3-il)metanosulfonamida (Compuesto 68)



5

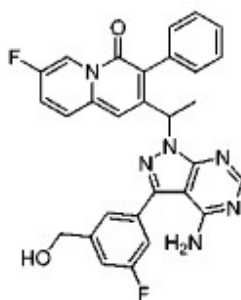
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.85 – 8.81 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.36 (m, 5H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

10

m/z 587.

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-(hidroximetil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil)-7-fluoro-3-fenil-4H-quinolizina-4-ona (Compuesto 69)

15



20

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.32 (m, 8H), 7.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
m/z 525.

Ejemplo 17: Identificación de inhibidores de PI3K

A) Ensayo de base celular para PI3K α y PI3K β

La inhibición de la actividad de PI3K se evaluó mediante ensayo de base celular. La línea celular MDA-MB-453 que alberga la mutación activadora de PI3K α y células 786-0 con expresión constitutiva de PI3K β fueron utilizadas para el análisis de la inhibición de PI3K α y PI3K β , respectivamente. Las células fueron sembradas en una placa de fondo claro de 96 pocillos a una densidad de 40000 células/pocillo y se incubaron toda la noche a 37°C y 5% de CO₂. Las células entonces se complementaron con medio completo y fueron tratadas con compuestos por 1 h a 37°C y 5% de CO₂. Para evaluar el efecto del tratamiento del compuesto sobre la actividad de PI3K, se realizó ensayo de base celular AlphaScreen® SureFire® (Perkin-Elmer, Waltham, MA, EUA) según las instrucciones del fabricante. Se eliminó el medio de cultivo celular y las células se lavaron dos

veces con PBS. Las células fueron sometidas a lisis con 20
 µl de 2X de tampón de lisis a temperatura ambiente durante
 10 minutos. 5 µl de perlas aceptantes fueron agregadas a
 una placa Proxiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer Life
 5 Science, EUA). 4 µL de lisado se añadieron a la placa
 Proxiplate de 384 pocillos. Después de 2 h de incubación a
 temperatura ambiente, se añadieron 2 µl de perlas donantes
 recubiertas de estreptavidina. Las unidades relativas de
 luciferasa se midieron en lector de microplacas Pherastar
 10 (BMG Labtech, Alemania) 520-620 nm. La inhibición de PI3K
 por los compuestos fue calculada como se indica a
 continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \frac{\text{RLU del compuesto} - \text{RLU de blanco de tampón de lisis}}{\text{RLU de células de control} - \text{RLU de blanco de tampón de lisis}} \times 100$$

15 **B) Ensayo de base celular para PI3Kγ**

264.7 células puras fueron mantenidas en DMEM
 (Sigma) suplementado con 10% de suero fetal bovino
 (inactivado por calor) (FBS, Sigma), 100 U de penicilina/mL
 y 100 µg/mL de estreptomycin y se incubaron a 37°C y 5% de
 20 CO₂. Las células se recolectaron por separación con
 tripsina-EDTA, centrifugadas y resuspendidas en medio
 completo. Las células fueron sembradas a una densidad de
 40000 células/pocillo en medio completo (100 µL/pocillo) en
 placas de fondo claro de 96 pocillos y se incubaron durante
 25 1 día a 37°C, 5% de CO₂. Al día siguiente, el medio fue

removido por aspiración suave y reemplazado con 100 µL de medio sin suero e incubadas durante 1 h a 37°C, 5% de CO₂. El medio fue removido por aspiración suave y se agregaron 30 µl de compuestos diluidos en serie en DMSO con una incubación adicional de 1 h a 37°C, 5% de CO₂. Las células fueron entonces estimuladas con componente de complemento de 30 µL de C5a (10 nM) por 3 min, seguido de lavado con 50 µL/pocillo de PBS. Después de la estimulación, las células fueron sometidas a lisis con 20 µL de 2X de tampón de lisis y la placa fue sacudida en un agitador de placa orbital a aproximadamente 300 rpm durante 10 minutos. Se realizó ensayo de base celular AlphaScreen® SureFire® (Perkin-Elmer, Waltham, MA, EUA) para medir la fosforilación de AKT en las células según las instrucciones del fabricante. La luminiscencia se midió usando un lector de placas (BMG Labtech, Alemania) de tecnología compatible a 520-620 nm. El porcentaje de inhibición se calculó según la fórmula:

$$\frac{100 - [(RLU \text{ del compuesto} - RLU \text{ de blanco de tampón de lisis}) / (RLU \text{ de células de control} - RLU \text{ de blanco de tampón de lisis})]}{[(RLU \text{ de DMSO de control} - RLU \text{ de blanco de tampón de lisis}) / (RLU \text{ de células de control} - RLU \text{ de blanco de tampón de lisis})]} \times 100$$

20 C) Ensayo de base celular para PI3Kδ

Células Raji fueron mantenidas en RPMI-1640 (Sigma) suplementado con 10% de suero fetal bovino (inactivado por calor) (FBS, Sigma), 100 U de penicilina/mL y 100 µg/mL de estreptomicina y se incubaron a 37°C y 5% de CO₂. Las células se centrifugaron y fueron suspendidas en

un medio completo. El número necesario de células se transfirió a un matraz de cultivo tisular que contiene medio sin suero por 1 h a 37°C, 5% de CO₂. Tras inanición de suero de 1 h, las células fueron centrifugadas y resuspendidas en solución de sal equilibrada de Hank (HBSS, Sigma) y sembradas a una densidad de 1 millón células/pocillo en placas de fondo claro de 96 pocillos. Las células fueron tratadas con compuestos de prueba por 1 h a 37°C, 5% de CO₂. Las células fueron entonces estimuladas con anti-IgM (3 µg/mL) por 30 minutos. Después de la estimulación, las células fueron sometidas a lisis con 20 µL de 2X de tampón de lisis y la placa fue sacudida en un agitador de placa orbital a aproximadamente 300 rpm durante 10 minutos. Se realizó ensayo de base celular AlphaScreen® SureFire® (Perkin-Elmer, Waltham, MA, EUA) para medir la fosforilación de AKT en las células según las instrucciones del fabricante. La luminiscencia se midió usando un lector de placas (BMG Labtech, Alemania) de tecnología compatible a 520-620 nm. El porcentaje de inhibición se calculó según la fórmula:

$$\frac{100 - [(RLU \text{ del compuesto} - RLU \text{ de blanco de tampón de lisis}) - (RLU \text{ de células de control} - RLU \text{ de blanco de tampón de lisis})]}{[(RLU \text{ de DMSO de control} - RLU \text{ de blanco de tampón de lisis}) - (RLU \text{ de células de control} - RLU \text{ de blanco de tampón de lisis})]} \times 100$$

Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante el trazado de % de inhibición contra las concentraciones respectivas de los compuestos de prueba utilizando GraphPad

Prism 5.

El IC₅₀ de inhibición de PI3Kδ de los compuestos de la invención se proporciona en la Tabla 1 a continuación: Los compuestos con IC₅₀ entre 0.1 nM y 10 nM se agrupan en el grupo A, los compuestos con IC₅₀ entre 11 nM y 50 nM se agrupan en el grupo B y los compuestos con IC₅₀ entre 51 nM y 250 nM se agrupan en el grupo C.

Tabla 1:

10

Grupo	Compuesto No.
A	2a, 6a, 7a, 8a, 9a, 10a, 11a, 12a, 13a, 16a, 17a, 18a, 21a, 22a, 23a, 24a, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 40, 42a, 45a, 48, 49, 52, 53, 54, 59, 61, 62, 63, y 67a.
B	4a, 14a, 15a, 19a, 20a, 29, 31, 34, 36, 41a, 44a, 47b, 50, 51, 58a, 60, y 64a.
C	5a, y 65.

15

20