

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 848**

51 Int. Cl.:

C07D 473/32 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2011 PCT/US2011/065743**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12087881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011 E 11811232 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2655374**

54 Título: **N-(1-(fenilo sustituido)etilo)-9H-purina-6-aminas como inhibidores de PI3K**

30 Prioridad:

20.12.2010 US 201061425107 P

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

04.06.2020

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**LI, YUN-LONG;
COMBS, ANDREW P.;
YUE, EDDY W.;
MADUSKUIE JR., THOMAS P. y
SPARKS, RICHARD B.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 764 848 T3

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

DESCRIPCIÓN

N-(1-(fenilo sustituido)etilo)-9H-purina-6-aminas como inhibidores de PI3K

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención proporciona derivados de N-(1-(fenilo sustituido)etilo)-9H-purina-6-amina que modulan la actividad de fosfoinositido 3-quinasas (PI3K) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3K incluyendo, p. ej., trastornos inflamatorios, trastornos de base inmune, cáncer y otras enfermedades.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) pertenecen a una gran familia de quinastas de señalización lipídica que fosforilan fosfoinositidas en la posición D3 del anillo de inositol (Cantley, Science, 2002, 296 (5573): 1655-7) PI3K están divididos en tres clases (clase I, II y III) según su estructura, regulación y especificidad de sustrato. Las PI3K de clase I, que incluyen PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ , son una familia de lípidos y quinastas de proteína de doble especificidad que catalizan la fosforilación de fosfatidilinosito-4,5-bisfosfato (PIP₂) que da lugar a fosfatidilinosito-3, 4,5-trifosfato (PIP₃). PIP₃ funciona como un segundo mensajero que controla una serie de procesos celulares, incluidos el crecimiento, la supervivencia, la adhesión y la migración. Las cuatro isoformas de PI3K de clase I existen como heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica (p110) y una subunidad reguladora estrechamente asociada que controla su expresión, activación y localización subcelular. PI3K α , PI3K β y PI3K δ se asocian con una subunidad reguladora conocida como p85 y se activan por factores de crecimiento y citocinas a través de un mecanismo dependiente de la quinasa de tirosina (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277 (44): 41556-62) mientras que PI3K γ se asocia con dos subunidades reguladoras (p101 y p84) y su activación es impulsada por la activación de receptores acoplados a proteínas G (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160 (1)): 89-99). PI3K α y PI3K β se expresan de forma ubicua. En contraste, PI3K γ y PI3K δ se expresan predominantemente en leucocitos (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30 (4): 194-204).

[0003] La distribución tisular diferencial de la isoformas PI3K factores en sus distintas funciones biológicas. La ablación genética de PI3K α o PI3K β produce letalidad embrionaria, lo que indica que PI3K α y PI3K β tienen funciones esenciales y no redundantes, al menos durante el desarrollo (Vanhaesebroeck, et al., 2005). En contraste, los ratones que carecen de PI3K γ y PI3K δ son viables, fértiles y tienen una vida normal aunque muestran un sistema inmunitario alterado. La deficiencia de PI3K γ conduce a un reclutamiento deficiente de macrófagos y neutrófilos en sitios de inflamación, así como a una activación de células T deteriorada (Sasaki, et al., Science, 2000, 287 (5455): 1040-6). Los ratones mutantes PI3K δ tienen defectos específicos en la señalización de células B que conducen a un desarrollo de células B deterioradas y respuestas de anticuerpos reducidas después de la estimulación con antígeno (Clayton, et al., J Exp Med. 2002, 196 (6): 753-63; Jou, et al., Mol Cell Biol. 2002, 22 (24): 8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297 (5583): 1031-4).

[0004] Los fenotipos de ratones mutantes PI3K γ y PI3K δ sugieren que estas enzimas pueden jugar un papel en la inflamación y otras enfermedades de base inmunitaria y esto se confirma en modelos preclínicos. Los ratones mutantes de PI3K γ están protegidos en gran medida de la enfermedad en modelos de ratón de artritis reumatoide (RA) y asma (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11 (9): 936-43; Thomas, et al., Eur J Immunol, 2005, 35 (4): 1283-91). Además, se demostró que el tratamiento de ratones de tipo silvestre con un inhibidor selectivo de PI3K γ reduce la glomerulonefritis y prolonga la supervivencia en el modelo MRL-lpr de nefritis lúpica sistémica (LES) y suprime la inflamación y el daño articular en los modelos de RA (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11 (9): 933-5; Camps, et al., 2005). De manera similar, se ha demostrado que tanto los ratones mutantes PI3K δ como los ratones de tipo silvestre tratados con un inhibidor selectivo de PI3K δ han atenuado la inflamación de las vías respiratorias alérgicas y la hiperreactividad en un modelo de asma en ratones (Ali, et al., Nature. 2004, 431 (7011): 1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20 (3): 455-65) y haber atenuado la enfermedad en un modelo de RA (Randis, et al., Eur. J Immunol., 2008, 38 (5): 1215-24).

[0005] Además de su papel potencial en las enfermedades inflamatorias, las cuatro clases isoformas I PI3K pueden desempeñar un papel en el cáncer. El gen que codifica p110 α muta con frecuencia en los cánceres comunes, incluidos los de mama, próstata, colon y endometrio (Samuels, et al., Science, 2004, 304 (5670): 554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol. 2006, 18 (1): 77-82). El ochenta por ciento de estas mutaciones están representadas por una de las tres sustituciones de aminoácidos en los dominios helicoidales o quinastas de la enzima y conducen a una regulación positiva significativa de la actividad quinasa que resulta en la transformación oncogénica en cultivos celulares y en modelos animales (Kang, et al., Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2005, 102 (3): 802-7; Bader, et al., Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2006, 103 (5): 1475-9). No se han identificado tales mutaciones en las otras isoformas de PI3K, aunque existe evidencia de que pueden contribuir al desarrollo y progresión de tumores malignos. La sobreexpresión constante de PI3K δ se observa en la leucemia mieloblástica aguda (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106 (3): 1063-6) y los inhibidores de PI3K δ pueden prevenir el crecimiento de células leucémicas (Billottet, et al., Oncogene, 2006, 25 (50): 6648-59). Expresión elevada de PI3K γ se observa en la leucemia mielóide crónica (Hickey, et al., J Biol Chem. 2006, 281 (5): 2441-50). También se han observado alteraciones en la expresión de PI3K β , PI3K γ y PI3K δ en los cánceres de cerebro, colon y vejiga (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19 (44): 5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14 (4): 372-7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31 (5): 486-90). Además, se ha demostrado que todas

65

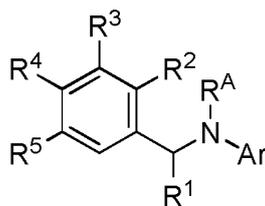
estas isoformas son oncogénicas en cultivo celular (Kang, et al., 2006).

[0006] WO 2010/036380 proporciona compuestos heterocíclicos para usar como inhibidores de quinasas en tratamientos de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de quinasa P13. Shuttleworth et al., in Curr, revisan el progreso en el descubrimiento preclínico y el desarrollo clínico de inhibidores de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) de clase I y doble clase I/IV. Med.Chem. 2011, 18 (18): 2686-2714. P. Norman ha revisado la literatura de patentes dirigida a los inhibidores selectivos de PI3K en Expert Opin. Thr. Palmadita. 2011 21 (11): 1773-1790.

[0007] Así, los agentes nuevos o mejorados que inhiben quinasas, tales como PI3K están continuamente necesario para el desarrollo de nuevos y más eficaces productos farmacéuticos que están destinados a aumento o supresión de la respuesta inmune e inflamatorias vías (tales como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes (p. ej., esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, nefritis), enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (p. ej., eccema), alergias, enfermedades pulmonares, cáncer (p. ej., próstata, mama, leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunes (p. ej., erupción cutánea o dermatitis de contacto o diarrea) causadas por otras terapias. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento están dirigidos hacia estas necesidades y otras.

SUMARIO

[0008] La presente invención proporciona, entre otras cosas, los compuestos de Fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde las variables se definen *infra*.

[0009] La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0010] La presente invención también proporciona métodos para inhibir una actividad de una PI3K δ quinasa, comprende poner en contacto la quinasa *in vitro* con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0011] La presente invención proporciona además compuestos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con la expresión anormal o la actividad de una PI3K quinasa, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0012] La presente invención proporciona además compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad inmunitaria en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0013] La presente invención también proporciona compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en métodos de tratamiento de un cáncer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0014] La presente invención proporciona además compuestos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad pulmonar en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

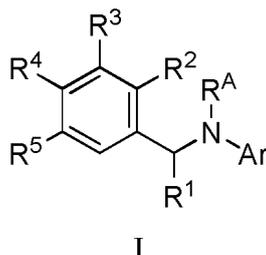
[0015] La presente invención también proporciona un compuesto de invención, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

[0016] La presente invención proporciona además el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

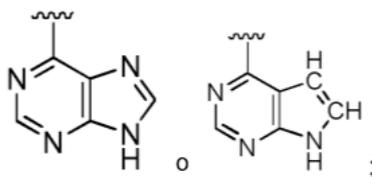
Descripción detallada

[0017] La presente invención proporciona, entre otras cosas, un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

Ar es



R¹ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, y C₁₋₆ haloalquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de halo, OH, CN, NR^{1a}R^{2b}, C₁₋₆ alcoxi y C₁₋₆ haloalcoxi;

cada R^{1a} y R^{2b} se selecciona independientemente de H y C₁₋₆ alquilo;

o cualquier R^{1a} y R^{2b} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionado de C₁₋₆ alquilo;

R² se selecciona de halo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, -L-(C₁₋₆ alquilo), -L-(C₁₋₆ haloalquilo), y -L-(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy² y -(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy²; en donde dicho C₁₋₆ alquilo en dicho C₁₋₆ alquilo y -L-(C₁₋₆ alquilo) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;

L es O, NR^B, S, S(O), S(O)₂, C(O), C(O)NR^B, S(O)NR^B, S(O)₂NR^B, NR^BC(O), NR^BS(O) y NR^BS(O)₂;

R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₆ alquilo;

Cy² se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; cada uno de los cuales está sustituido con p grupos R^{2a} seleccionados independientemente; en donde p es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{2a} se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfino, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

R³ es halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, -(C₁₋₄ alquilenilo)R-Cy₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^b, NR^cC(O)OR^b, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cP^d; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} independientemente seleccionados;

Cy³ se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente; siempre que uno de los siguientes es cierto:

(1) R³ es -(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy³; o

(2) R² se selecciona de -L-(C₁₋₄ alquileo)_n-Cy² y -(C₁₋₄ alquileo)_n-Cy²; o

(3) R³ es -(C₁₋₄ alquileo)_n-Cy³; y R² se selecciona de -L-(C₁₋₄ alquileo)_n-Cy² y -(C₁₋₄ alquileo)_n-Cy²;

5 cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ heterocicloalquilo cicloalquilo, de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₄ alquilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^b, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d;

10 en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo y (miembros de C₅₋₄ heteroarilo)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, alquilo HO-C₁₋₆, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C₁₋₆ alquiloaminosulfonilamino, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

20 R⁴ se selecciona de H, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminosulfonilamino, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

R⁵ se selecciona de halo, OH, CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi;

30 cada R^a, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo y (miembros de C₅₋₄ heteroarilo)-C₁₋₄ alquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo y (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ C₁₋₆ alcoxi alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminosulfonilamino, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

45 cada R^b se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo y (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₄ alquilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminosulfonilamino, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilamino C₁₋₆ aminocarbonilamino y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

50 cada R^e se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, CN, OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₄ alquilcarbamilo, di(C₁₋₄ alquilo)carbamilo, y C₁₋₄ alquilcarbonilo;

55 cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquilcarbonilo y C₁₋₄ alcoxycarbonilo;

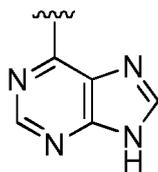
n es 0 o 1; y

r es 0 o 1;

60 en donde los átomos de carbono que forman anillos y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido.

[0018] En algunas realizaciones, Ar es

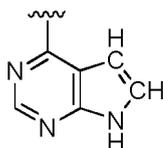
5



10

[0019] En algunas realizaciones, Ar es

15



20

[0020] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilo sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminosulfonilamino, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino

25

[0021] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre H, halo, CN, C₁₋₆ alquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo.

[0022] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo.

30

[0023] En algunas realizaciones, R⁴ es C₁₋₆ alquilo.

[0024] En algunas realizaciones, R⁴ es H.

35

[0025] En algunas realizaciones, R⁴ es metilo.

[0026] En algunas realizaciones, R⁴ es F.

[0027] En algunas realizaciones, R⁴ es Cl.

40

[0028] En algunas realizaciones, R⁴ es CN.

[0029] En algunas realizaciones, R¹ es C₁₋₃ alquilo.

[0030] En algunas realizaciones, R¹ es metilo.

45

[0031] En algunas realizaciones, R¹ es etilo.

[0032] En algunas realizaciones, R¹ es metilo o etilo

50

[0033] En algunas realizaciones, R² es -(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₄ de alquilenos)_n-Cy², o Cy²; en donde el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente.

[0034] En algunas realizaciones, R² es C₁₋₆ alquilo, -O-(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₄ alquilenos)_n-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente.

55

[0035] En algunas realizaciones, R² es metilo.

[0036] En algunas realizaciones, R² es metoxi.

60

[0037] En algunas realizaciones, R² es etoxi.

[0038] En algunas realizaciones, R² es metoxi o etoxi.

65

[0039] En algunas realizaciones, R² es Cy².

- [0040] En algunas realizaciones, R^2 es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de halo.
- 5 [0041] En algunas realizaciones, cada R^{2a} se selecciona independientemente de OH, NO_2 , CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino y di(C_{1-6} alquilo)amino.
- [0042] En algunas realizaciones, cada R^{2a} es independientemente halo.
- 10 [0043] En algunas realizaciones, Ar es H.
- [0044] En algunas realizaciones, R^5 es halo.
- [0045] En algunas realizaciones, R^5 es Cl.
- 15 [0046] En algunas realizaciones, R^5 es Cl, F, metilo o CN.
- [0047] En algunas realizaciones, R^3 es CN, NO_2 , Cy^3 , $C(O)NR^cR^d$, $NR^fC(O)OR^b$, $NR^fS(O)_2R^b$, y $NR^cC(O)R^b$.
- 20 [0048] En algunas realizaciones, R^3 es Cy^3 .
- [0049] En algunas realizaciones, Cy^3 se selecciona de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente.
- 25 [0050] En algunas realizaciones, Cy^3 se selecciona de fenilo, un anillo de piperidina, un anillo de 1,3-oxazolidina-2-ona, un anillo de isoxazol, un anillo de pirazol, un anillo de tetrazol, un anillo de triazol, un anillo de piridina, y un anillo de pirimidina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente.
- 30 [0051] En algunas realizaciones, Cy^3 se selecciona de fenilo, un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidona-2-ona, un anillo de 1,3-oxazolidina-2-ona, un anillo de isoxazol, un anillo de pirazol, un anillo de tetrazol, un anillo de triazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de acetidina, un anillo de pirrol, un anillo de tetrahydrofurano y un anillo de morfolina-2-ona; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente;
- 35 [0052] En algunas realizaciones, cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo cicloalquilo, de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)- C_{1-4} alquilo, fenilo- C_{1-4} alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)- C_{1-4} alquilo, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)- C_{1-4} alquilo, fenilo- C_{1-4} alquilo, y (heteroarilo de 5-6 miembros)- C_{1-4} alquilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano- C_{1-6} alquilo, HO- C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, alquilamino C_{1-6} y di(C_{1-6} alquilo)amino.
- 45 [0053] En algunas realizaciones, cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, y $S(O)_2R^b$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano- C_{1-6} alquilo, HO- C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino y di(C_{1-6} alquilo)amino.
- 50 [0054] En algunas formas de realización:
- 55 cada R^a , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, y C_{1-6} haloalcoxi; y
- 60 cada R^b se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, y C_{1-6} haloalcoxi.
- 65 [0055] En algunas formas de realización:

5 cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₃ alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₃ alquilo, OR^a, C(O)R^b, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, y S(O)₂R^b; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino y C₃₋₇ cicloalquilo;

10 cada R^a, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, y amino; y

15 cada R^b se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

15 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi y amino.

[0056] En algunas realizaciones:

20 Cy³ se selecciona de fenilo, un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidona-2-ona, un anillo de 1,3-oxazolidina-2-ona, un anillo de isoxazol, un anillo de pirazol, un anillo de tetrazol, un anillo de triazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de acetidina, un anillo de pirrol, un anillo de tetrahidrofurano y un anillo de morfolina-2-ona; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente;

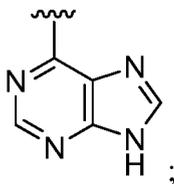
25 cada R^a, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, y amino; y

30 cada R^b se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

30 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi y amino.

[0057] En algunas realizaciones:

35 Ar es



45 R¹ es C₁₋₆ alquilo;

R^A es H;

R² es -(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₄ alquilenos)_n-Cy₂, o -Cy₂; en donde el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;

50 Cy² se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

50 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;

R³ es CN, NO₂, Cy³, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^b, NR^cS(O)₂R^b, y NR^cC(O)R^b;

55 Cy³ se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

55 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente;

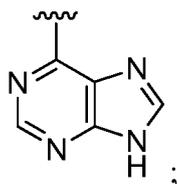
R⁴ se selecciona entre H, halo, C₁₋₆ alquilo, ciano C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo; y

R⁵ es halo.

[0058] En algunas realizaciones:

65 Ar es

5

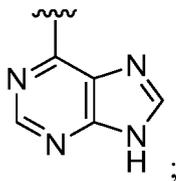


- 10 R¹ es C₁₋₆ alquilo;
R^A es H;
R² es -(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₄ alquilenos)_n-Cy², o -Cy²; en donde el C₁₋₆ alquilo está
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;
15 Cy² se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6
miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados
independientemente;
R³ es CN, NO₂, Cy³, C(O)NR^cR^d, NR^fC(O)OR^b, NR^fS(O)₂R^b, y NR^cC(O)R^b;
Cy³ se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6
20 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados
independientemente;
R⁴ se selecciona de H, C₁₋₆ alquilo, ciano C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo; y
R⁵ es halo;
cada R^{2a} se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi,
C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino y di(C₁₋₆ alquilo)amino;
25 cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo,
de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, y S(O)₂R^b;
en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆
30 alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi,
amino, C₁₋₆ alquilamino y di(C₁₋₆ alquilo)amino;
cada R^a, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, de
heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo C₂₋₇ están
cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH,
35 CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, y C₁₋₆ haloalcoxi; y
cada R^b se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo
de 4-7 miembros;
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados
independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, y C₁₋₆ haloalcoxi.

40 **[0059]** En algunas realizaciones:

Ar es

45



50

- R¹ es C₁₋₆ alquilo;
R^A es H;
R² es C₁₋₆ alquilo, -O-(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₄ alquilenos)_n-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros) o fenilo; en donde
55 dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;
Cy² se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6
miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados
independientemente;
R³ es CN, NO₂, Cy³, C(O)NR^cR^d, NR^fC(O)OR^b, NR^fS(O)₂R^b, y NR^cC(O)R^b;
60 Cy³ se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6
miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados
independientemente;
R⁴ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, ciano C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo; y
R⁵ es halo; cada R^{2a} se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo,
65 C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino y di(C₁₋₆ alquilo)amino;
cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo,

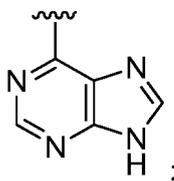
de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, y $S(O)_2R^b$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano- C_{1-6} alquilo, HO- C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino y di(C_{1-6} alquilo)amino;

cada R^a , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, y C_{1-6} haloalcoxi; y

cada R^b se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, y C_{1-6} haloalcoxi.

[0060] En algunas realizaciones:

Ar es



R^1 es metilo o etilo;

R^A es H;

R^2 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, $-O-(C_{1-6}$ alquilo), $-O-(C_{1-4}$ alquilenos) $_n$ -(heterocicloalquilo de 4-7 miembros) y fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halo seleccionados independientemente;

R^3 se selecciona de CN, NO_2 , Cy^3 , $C(O)NR^cR^d$, $NR^fC(O)OR^b$, $NR^fS(O)_2R^b$, y $NR^cC(O)R^b$;

Cy^3 se selecciona de fenilo, un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidón-2-ona, un anillo de 1,3-oxazolidina-2-ona, un anillo de isoxazol, un anillo de pirazol, un anillo de tetrazol, un anillo de triazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de acetidina, un anillo de pirrol, un anillo de tetrahydrofurano y un anillo de morfolina-2-ona; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente;

R^4 se selecciona entre H, halo, C_{1-3} alquilo, CN, ciano- C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo;

R^5 se selecciona de C_{1-3} alquilo, halo, y CN;

cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)- C_{1-3} alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)- C_{1-3} alquilo, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, y $S(O)_2R^b$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, ciano- C_{1-6} alquilo, HO- C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquilo)amino y cicloalquilo C_{3-7} ;

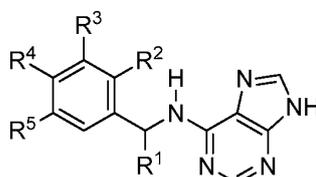
cada R^a , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, y amino;

cada R^b se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi y amino; y

cada R^f se selecciona independientemente de C_{1-4} alquilcarbonilo y C_{1-4} alcocarbonilo.

[0061] En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula II:

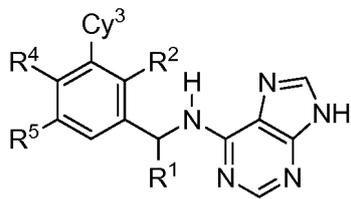


II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0062] En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula IIa:

5



10

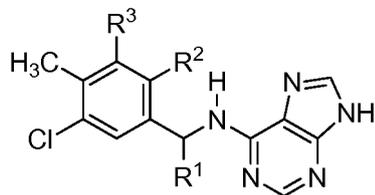
IIa

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

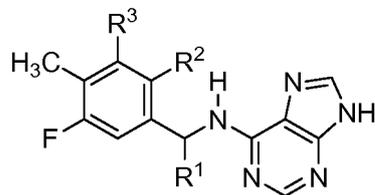
[0063] En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula III o IV:

20



25

III



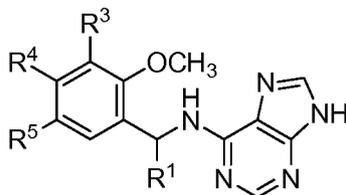
IV

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

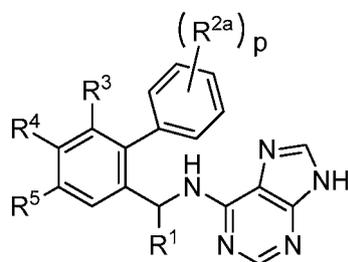
[0064] En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula V o VI:

35



40

V



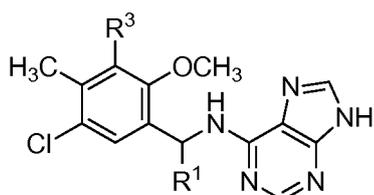
VI

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

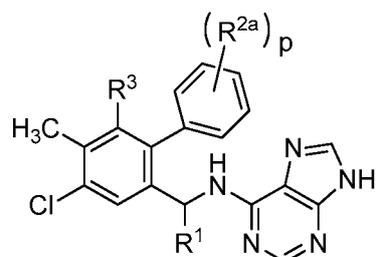
[0065] En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula VII o VIII:

50



55

VII



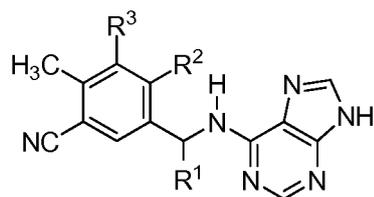
60

VIII

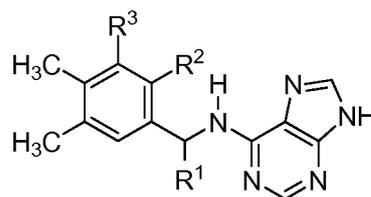
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0066] En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula III o IV:

65



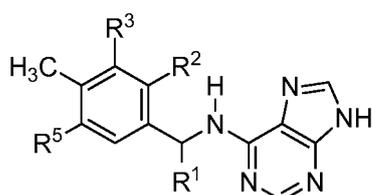
IIIa



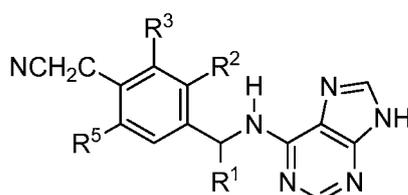
IVa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

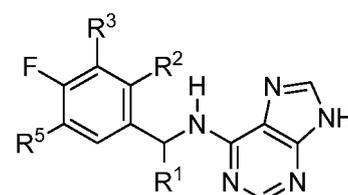
[0067] En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula IXa, Fórmula IXb, Fórmula IXc, Fórmula IXd, Fórmula IXe, o Fórmula IXf:



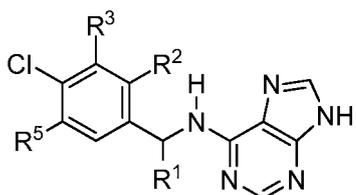
IXa



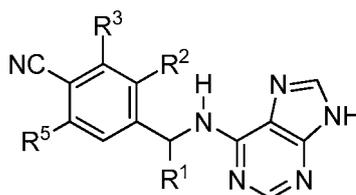
IXb



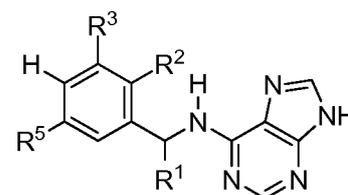
IXc



IXd



IXe



IXf

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0068] En algunas realizaciones, se selecciona El Compuesto a partir de:

- 4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carbonitrilo;
- 4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carboxamida;
- N-[1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
- 4-cloro-3-(cianometilo)-3'-fluoro-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carbonitrilo;
- 1-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}pirrolidina-2-ona;
- 1-{4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}pirrolidina-2-ona;
- 3-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}-1,3-oxazolidina-2-ona;
- N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-tetrazol-5-ilo) bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
- N-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo} acetamida;
- Dimetilo {4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}imidodicarbonato;
- N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
- N-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}-N-(metilsulfonilo)metanosulfonamida;
- N-{1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
- 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}pirrolidina-2-ona;
- 4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carboxamida;
- N-(1-{5-cloro-3-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
- 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piperidina-4-ol;
- 3'-cloro-4-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida;
- 3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
- 1-{(3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo)carbonilo}acetidina-3-carbonitrilo;
- N-{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
- N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;

- N*-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-(1*H*-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 5 (4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1*H*-pirazol-1-ilo)acetonitrilo;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}acetamida;
 10 *N*-[1-(5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(5-cloro-3',5'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
 3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carbonitrilo;
 3'-cloro-*N*-ciclopropilo-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 15 *N*-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(3',5-dicloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 20 3,3'-dicloro-6'-metoxi-*N*,2'-dimetilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(5-cloro-4'-etoxi-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
 3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carbonitrilo;
 {3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo} acetonitrilo;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4'-(metoximetilo)-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 25 *N*-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(1*H*-pirazol-1-ilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3'-(metoximetilo)-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[6-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-iloxi)piridina-3-ilo]fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina
 {3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-ilo} acetonitrilo;
N-[1-(3',5,5'-tricloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
 30 *N*-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(6-*moR*^oolina-4-ilpiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3-(3-fluoro-2-*moR*^oolina-4-ilpiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(5-cloro-2',5'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3-(6-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 35 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo} nicotinonitrilo;
 3-(4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1*H*-pirazol-1-ilo)-3-
 (cianometilo)ciclobutanocarbonitrilo;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(5-metilpiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfbinil)piridina-3-ilo]fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 40 *N*-{1-[3-(6-aminopiridina-3-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-carbonitrilo;
N-{1-[5-cloro-3-(6-isopropoxipiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 3'-cloro-*N*-etilo-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 45 3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-*N*,*N*,2'-trimetilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
N-{1-[5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(pirrolidina-1-ilcarbonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(*moR*^oolina-4-ilcarbonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-*N*,2'-dimetilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 1-{3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}carbonilo)piperidina-4-ol;
 3'-cloro-*N*-ciclobutilo-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 50 *N*-{1-[5-cloro-3-(2-fluoropiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(3',5-dicloro-5'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-5'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3-(6-fluoro-5-metilpiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-*moR*^oolina-4-ilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
 55 *N*-[1-(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(trifluorometoxi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(5-cloro-3'-etoxi-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(4',5-dicloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-4'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-3'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 60 3'-cloro-4-fluoro-6'-metoxi-*N*,*N*,2'-trimetilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida;
N-[1-(5-cloro-4'-fluoro-2,3'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(5-cloro-2,3',4'-trimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-[1-(3',5-dicloro-2,4'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3-(2-cloropiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;
 65 *N*-[1-(4,5-dicloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina;
N-{1-[5-cloro-3'-(dimetilamino)-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina;

N-[1-(5-cloro-2,4'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2,4'-dimetoxi-3', 6-dimetilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2,3'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-ilo}acetamida;
 5 N-[1-(5-cloro-3', 4'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 3'-cloro-5-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida;
 N-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(morfolina-4-ilcarbonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)acetamida;
 10 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo} nicotinonitrilo;
 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5'-cloro-6'-metilo-4-(metilsulfonilo)-1,1':2',1"-terfenilo-3'-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(1-[4-cloro-6-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo)-9H-purina-6-amina;
 15 5'-cloro-N-ciclopropilo-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[6-(2-aminopirimidina-5-ilo)-4-cloro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 5'-cloro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-carbonitrilo;
 N-{1-[4-cloro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{5'-cloro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-ilo}acetamida;
 20 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1,3,5-trimetilo-1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-3-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 25 5'-cloro-3", 5" -difluoro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-carbonitrilo;
 N-{1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-pirimidina-5-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 n-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{5'-cloro-3", 5" -difluoro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-ilo}acetamida;
 30 N-{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(3'-etoxi-5-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-ciclopropilo-3'-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[5-fluoro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 35 N-{1-[5-fluoro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoksi)-3-piridina-4-ilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 40 n-[1-(5-cloro-2,4-dimetilo-3-piridina-4-ilo-fenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)-2-(2-morfolina-4-iletoksi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{5'-cloro-3", 5" -difluoro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-ilo}acetamida;
 45 N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-6-pirimidina-5-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-6-(2, 6-difluoropiridina-4-ilo)-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5'-cloro-3", 5" -difluoro-4-(metilsulfbenilo)-1,1':2',1"-terfenilo-3'-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[6-(2-aminopirimidina-5-ilo)-4-cloro-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 50 N-{5'-cloro-2'-metoxi-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}acetamida;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2-metoxi-3-piridina-4-ilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2-metoxi-3-pirimidina-5-ilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 55 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 3,5'-dicloro-2'-metoxi-N-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[5-cloro-3-(2-fluoropiridina-4-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 60 N-{1-[5-cloro-3-(6-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoksi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3'-metoxi-6-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoksi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoksi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 65 N-{1-[5-cloro-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-2-(2-morfolina-4-iletoksi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3',4'-dimetoxi-6-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoksi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;

3,3'-dicloro-N,2'-dimetilo-6'-(2-morfolina-4-iletoxi)-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[5-cloro-4-metilo-3-[5-(morfolina-4-ilcarbonilo)piridina-3-ilo]-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(5-{3-cloro-2-metilo-6-(2-morfolina-4-iletoxi)-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)acetamida;
 3'-cloro-5-fluoro-2'-metilo-6'-(2-morfolina-4-iletoxi)-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 y N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

[0069] En alguna realización, el compuesto se selecciona de:

N-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-piridazin-4-ilo-fenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(1-acetilacetidina-3-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 metilo 3-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-carboxilato;
 3-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N-metilacetidina-1-carboxamida;
 N-(1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[1-(metilsulfonilo)acetidina-3-ilo]fenilo]etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-etoxi-4-metilo-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-piperidina-4-ilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N, 1-dimetilo-1H-pirrol-2-carboxamida;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilpiperidina-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridazina-4-carboxamida;
 5-{3-cloro-2-ciano-6-etoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
 6-cloro-3-etoxi-2-[6-(1-hidroxietilo)piridina-3-ilo]-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo]propilo)-9H-purina-6-amina;
 (5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)metanol;
 2-(5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)propano-2-ol;
 N-(1-[5-cloro-2-metoxi-3-[6-(1-metoxi-1-metiletilo)piridina-3-ilo]-4-metilfenilo]etilo)-9H-purina-6-amina;
 3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo;
 N-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina hidrocloreto;
 N-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-3-isopropilo-1,3-oxazolidina-2-ona;
 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-2-morfolina-4-iletanol;
 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-4-isopropilmorfolina-3-ona;
 4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}pirrolidina-2-ona;
 4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1-metilpirrolidina-2-ona;
 N-{1-[4,5-dicloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(1-acetilacetidina-3-ilo)-4,5-dicloro-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 2-(3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)etanol;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(tetrahidrofurano-3-ilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4,5-dicloro-2-metoxi-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2-metoxietilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-3-[1-(ciclopropilmetilo)acetidina-3-ilo]-2-metoxifenil}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(tetrahidrofurano-3-ilmetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(4,4,4-trifluorobutilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(1,3-tiazol-4-ilmetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(3,3,3-trifluoropropilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 (3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)acetoneitrilo;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 2-(3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)propano-1-ol;
 N-{1-[4,5-dicloro-3-(1-ciclobutilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-3-[1-(2,2-difluoroetilo)acetidina-3-ilo]-2-metoxifenil}etilo)-9H-purina-6-amina;
 5-{3-ciano-6-etoxi-2-fluoro-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;

4-etoxi-2-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzoniitrilo;
 6-cloro-3-etoxi-2-(1-etilacetidina-3-ilo)-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzoniitrilo y
 6-cloro-3-etoxi-2-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzoniitrilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

[0070] En algunas formas de realización para cada una de las especies mencionadas anteriormente, el compuesto tiene la configuración (R) en el átomo de carbono en la Fórmula I a la que R¹ está unido.

10 [0071] En algunas formas de realización para cada uno de las especies mencionadas anteriormente, el compuesto tiene la configuración (S) en el átomo de carbono en la Fórmula I a la que R¹ está unido.

15 [0072] Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de distintos modos de realización, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

20 [0073] En varios lugares de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de unión divalentes. Cuando la estructura claramente requiere un grupo de enlace, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace.

25 [0074] El término "n-miembros", donde n es un entero típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

30 [0075] A lo largo de las definiciones, el término "C_{n-m}" es referido para indicar C₁₋₄, C₁₋₆, y similares, en donde n y m son números enteros y indican el número de átomos de carbono, en donde n-m indica un intervalo que incluye los puntos finales.

35 [0076] Como se usa en este documento, el término "C_{n-m} alquilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo; homólogos superiores tales como 2-metilo-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

40 [0077] Tal como se utiliza aquí, el término "alquilenilo" se refiere a un grupo de unión alquilo divalente. Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metilo-propano-1,3-diilo y similares.

45 [0078] Como se usa en este documento, "C_{n-m} alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alqueno contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, n-propeno, isopropeno, n-butenilo, *sec*-buteno y similares.

50 [0079] Como se usa en este documento, "C_{n-m} alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene n a m átomos de carbono. Los grupos alquino de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquino contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono.

55 [0080] Como se usa en este documento, el término "C_{n-m} alcoxi", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (p. ej., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

60 [0081] Como se usa en este documento, el término "C_{n-m} alquilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0082] Como se usa en este documento, el término "C_{n-m} alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

65 [0083] Como se usa en este documento, el término "C_{n-m} alquilcarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-alquilo,

en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

5 **[0084]** Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilcarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

10 **[0085]** Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilsulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0086] Como se usa en este documento, el término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -S(O)₂NH₂, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

15 **[0087]** Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilaminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -S(O)₂NH (alquilo), en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

20 **[0088]** Como se usa en este documento, el término "di(C_{n-m} alquilo)aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -S(O)₂N(alquilo)₂, en donde cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

25 **[0089]** Como se usa en este documento, el término "aminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂NH₂.

[0090] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquiloaminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

30 **[0091]** Como se usa en este documento, el término "di(C_{n-m} alquilo)aminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂N(alquilo)₂, en donde cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

35 **[0092]** Como se usa en este documento, el término "aminocarbonilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)NH₂.

[0093] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilaminocarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

40 **[0094]** Como se usa en este documento, el término "di(C_{n-m} alquilo)aminocarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)N(alquilo)₂, en donde cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

45 **[0095]** Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilcarbamilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

50 **[0096]** Como se usa en este documento, el término "tio" se refiere a un grupo de fórmula -SH.

[0097] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquiltio" se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

55 **[0098]** Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilsulfino" se refiere a un grupo de fórmula -S(O)-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

60 **[0099]** Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -S(O)₂-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0100] Como se usa en este documento, el término "amino" se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

65 **[0101]** Como se usa en este documento, el término "carbamilo" a un grupo de fórmula -C(O)NH₂.

[0102] Tal como se utiliza aquí, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo (O)-C-.

[0103] Como se usa en el presente documento, el término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)OH.

[0104] Como se usa en el presente documento, el término "di(C_{n-m} alquilo)amino" se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂, en donde los dos grupos alquilo tienen cada uno, independientemente, átomos de carbono n a m. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0105] Como se usa en el presente documento, el término "di(C_{n-m}-alquilo)carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)N(alquilo)₂, en donde los dos grupos alquilo tienen cada uno, independientemente, carbono n a m átomos. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0106] Como se usa en este documento, "C_{n-m} haloalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene de n a m átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0107] Como se usa en este documento, el término "C_{n-m} haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "S" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0108] Como se usa en este documento, el término "fenilo-C₁₋₄ alquilo" se refiere a un grupo de fórmula -C₁₋₄ alquilenofenilo.

[0109] Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos ciclados alquilo y/o alqueno. "C₃₋₇ cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo y/o alqueno ciclados que contienen 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) y espirociclos. Los átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo, adamantilo y similares. En algunas realizaciones, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de cicloalquilo, p. ej., derivados de benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo que incluye un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado.

[0110] Como se usa en el presente documento, "heteroarilo de 5-6 miembros" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico que tiene al menos un miembro del anillo heteroatómico tal como azufre, oxígeno o nitrógeno y miembros del anillo 5-6. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroatómico seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroatómico N. En algunas realizaciones, cualquier N formador de anillo en un resto heteroarilo puede ser un N-óxido.

[0111] Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo en donde uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Heteroarilos del anillo ejemplares de cinco miembros son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

[0112] Un anillo heteroarilo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos en el anillo en donde uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) átomos en el anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Ejemplos de seis miembros los heteroarilos del anillo son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

[0113] Como se usa en este documento, el término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -alquilenoheteroarilo. En algunas realizaciones, heteroarilalquilo es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el anillo heteroarilo es monocíclico y tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroatómico seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

[0114] Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo de 4-7 miembros" se refiere a heterociclos no aromáticos que tienen uno o más heteroátomos formadores de anillo seleccionados de O, N, o S y que tiene 4-7 miembros de anillo. Los grupos heterocicloalquilo incluyen espirociclos. Los ejemplos de "heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" incluyen pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, azetidino, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, isotiazolidinilo, isotiazolidinilo, isotiazolidinilo, isotiazolidinilo, isotrazolidinilo, isotrazolidinilo, isotrazolidinilo, isotrazolidinilo, isotrazolidinilo tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo y similares. Los átomos de carbono formadores de anillo y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido (p. ej., C(O), S(O), C(S) o S(O)₂, etc.). El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles o triples. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 dobles enlaces.

[0115] Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula alquilenoheterocicloalquilo. En algunas realizaciones, heterocicloalquilalquilo es un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde la porción de heterocicloalquilo es monocíclica y tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

[0116] Como se usa en este documento, el término "ciano-C₁₋₆ alquilo" se refiere a un grupo de fórmula -C₁₋₆ alquilenocn.

[0117] Como se usa en este documento, el término "HO-C₁₋₆ alquilo" se refiere a un grupo de fórmula -C₁₋₆ alquilenoh.

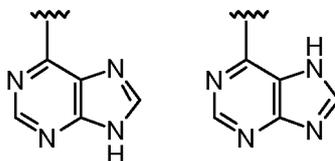
[0118] Como se usa en este documento, el término "C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo" se refiere a un grupo de fórmula -C₁₋₆ alquilenoc(C₁₋₄ alcoxi).

[0119] Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están destinados a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

[0120] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la (*R*)-configuración en el carbono unido a R¹. En algunas realizaciones, el compuesto tiene la (*S*)-configuración en el carbono unido a R¹.

[0121] La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, p. ej., ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoilotartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-camporsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (p. ej., formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares. La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilofenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la materia.

[0123] Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares de cetona - enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactama - lactim, pares de enamina - imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, p. ej., 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada. Por ejemplo, la purina incluye las formas tautoméricas 9H y 7H:



Los compuestos de la invención pueden incluir las formas tautoméricas 9H y 7H.

[0124] Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

[0125] El término "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

[0126] Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (p. ej., hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

[0127] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sus sales, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, p. ej., una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

[0128] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

[0129] Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura de habitación", como se usan en este documento, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, p. ej., una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura ambiente en donde la reacción se lleva a cabo, p. ej., una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

[0130] La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, p. ej., a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Síntesis

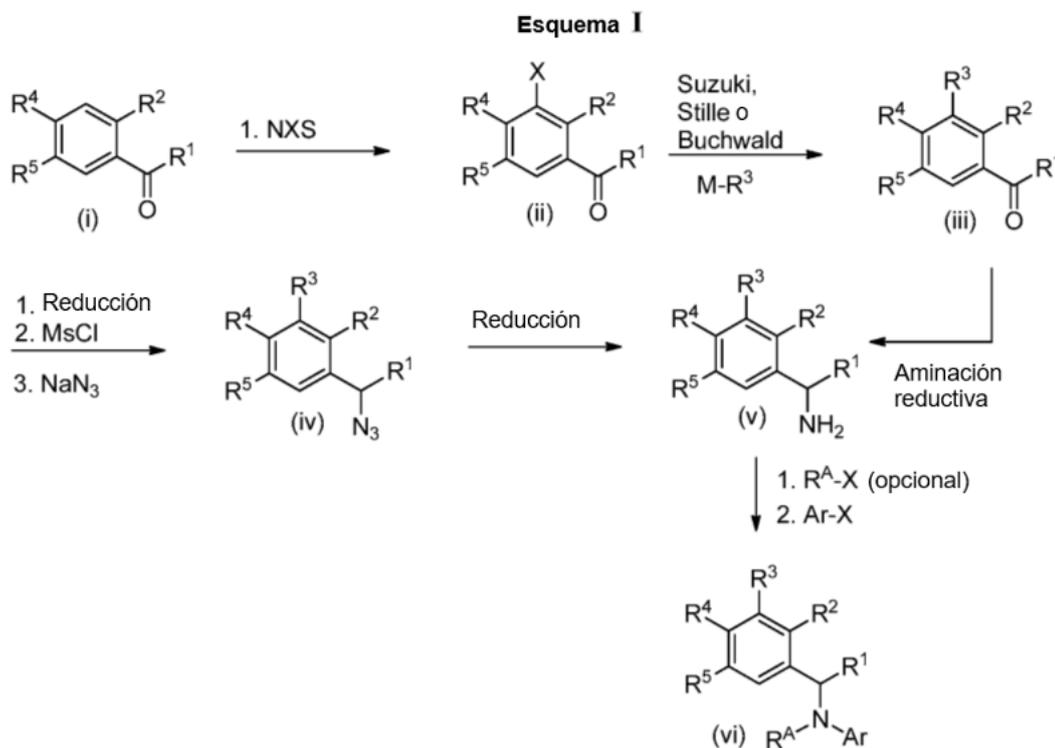
[0131] Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

[0132] Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, p. ej., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

[0133] La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, p. ej., en TW Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

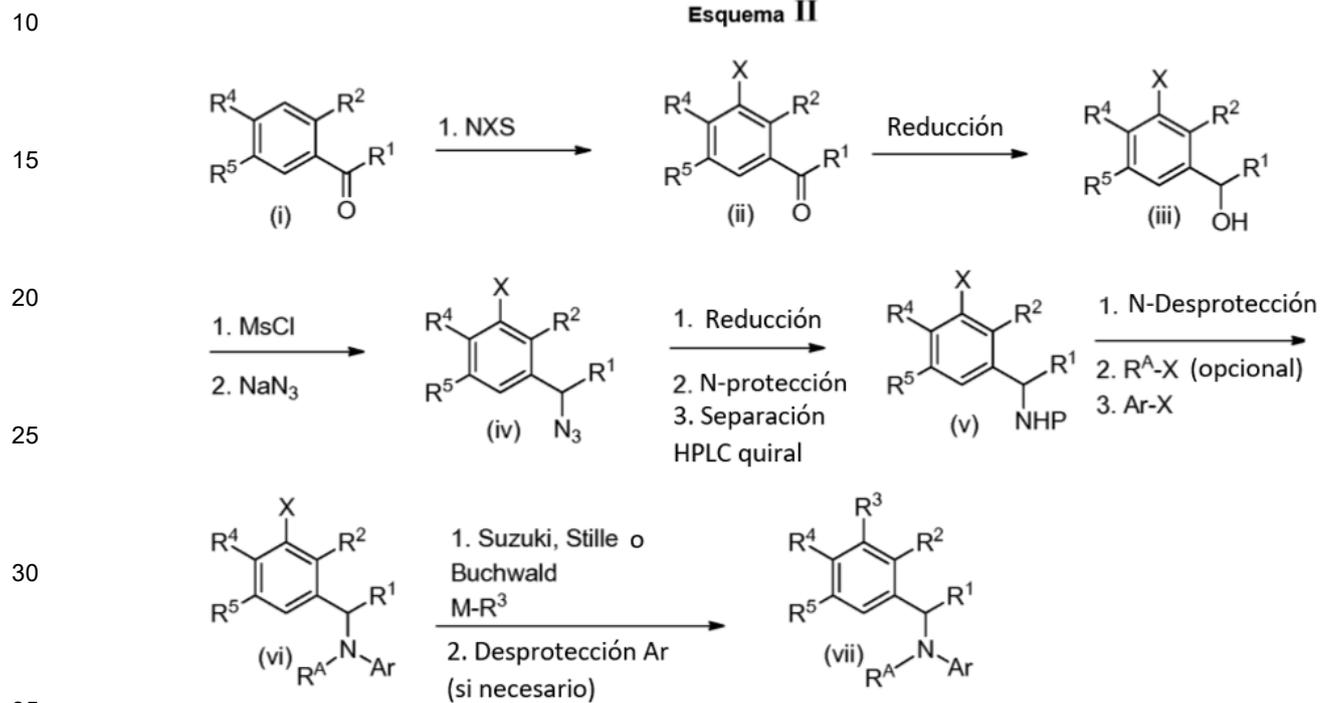
[0134] Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (p. ej., UV-visible), espectrometría de masas o métodos cromatográficos como cromatografía líquida de rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6 (6), 874-883) y cromatografía de sílice en fase normal.

[0135] Los compuestos de fórmula I se pueden formar como se muestra en el Esquema I. El Compuesto (i) se puede halogenar con *N*-clorosuccinamida, *N*-bromosuccinamida o *N*-iodosuccinamida para dar el compuesto (ii) donde X = Cl, Br, o I. El grupo halo de (ii) se puede acoplar a $\text{R}^3\text{-M}$, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (p. ej., $\text{R}^3\text{-M}$ es $\text{R}^3\text{-B}(\text{OH})_2$ o $\text{R}^3\text{-Sn}(\text{Bu})_4$), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., un bicarbonato o base de carbonato) para dar un derivado de Fórmula (iii). Alternativamente, $\text{R}^3\text{-M}$ puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida al nitrógeno de la amina) con acoplamiento al compuesto (ii) por calentamiento en base o bajo condiciones de Buchwald (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de alcóxido)) para proporcionar cetona (iii). La inación de la cetona (iii) puede proporcionar el intermedio amina (v). Alternativamente, la cetona (iii) puede reducirse para dar un alcohol que puede convertirse en el mesilato y reaccionar con azida de sodio para dar un derivado de azida (iv). La azida del compuesto (iv) puede convertirse en una amina (v) en condiciones reductoras apropiadas, tales como trimetilfosfina o TMSI. La amina (v) puede hacerse reaccionar con un agente alquilante apropiado $\text{R}^{\text{A}}\text{X}$ (p. ej., MeI) o hacerse reaccionar en condiciones de aminación reductora para dar el compuesto (vi). Finalmente, el compuesto (vi) puede hacerse reaccionar con un compuesto de haluro de heteroarilo (p. ej., Ar-X) para dar un compuesto de Fórmula I. La reacción de la amina (v) con $\text{R}^{\text{A}}\text{-X}$ puede eliminarse para dar compuestos de Fórmula I, en donde R^{A} es H.



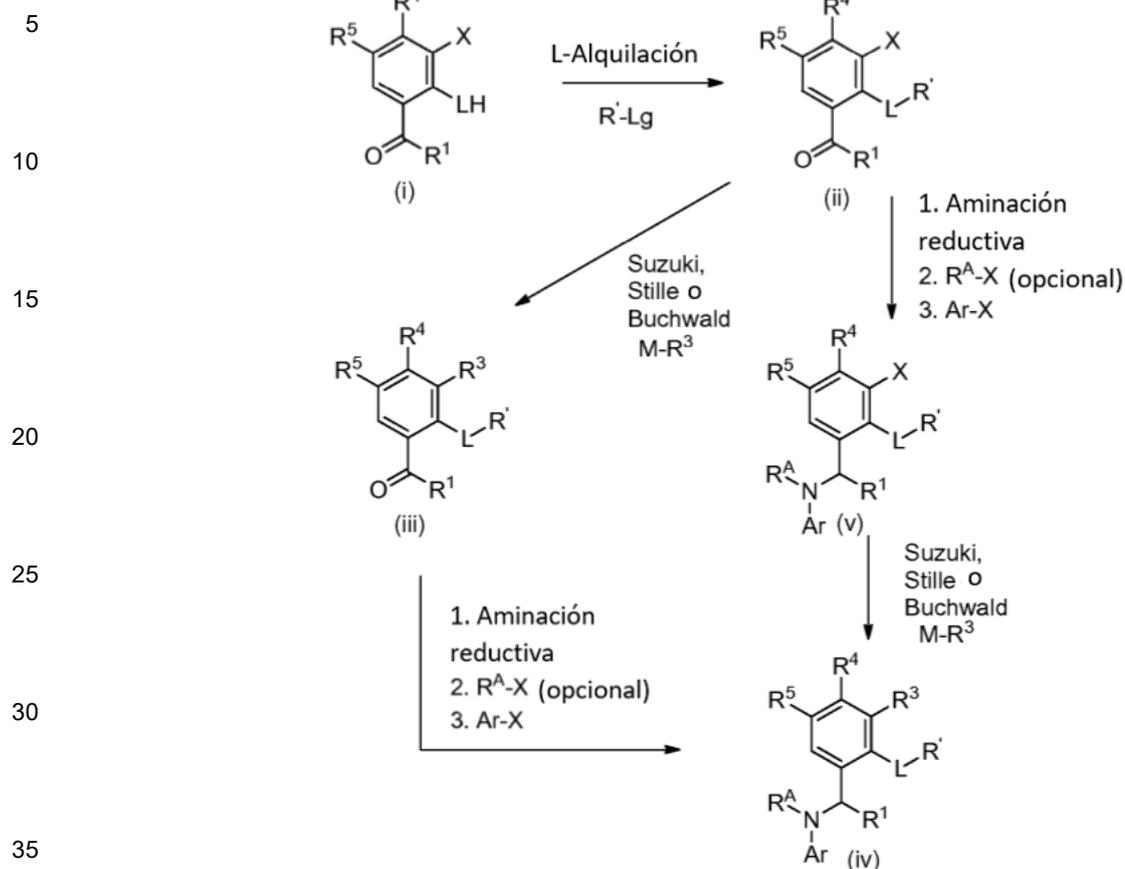
[0136] Alternativamente, los compuestos de Fórmula I también se pueden formar como se muestra en el Esquema II. El Compuesto de cetona (i) se puede halogenar con *N*-clorosuccinamida, *N*-bromosuccinamida o *N*-yodosuccinamida para dar el compuesto (ii) donde X = Cl, Br o I. La cetona (ii) se puede reducir para dar un alcohol (iii) que se puede convertir en el mesilato y reaccionar con azida de sodio para dar un derivado de azida (iv). La azida del compuesto (iv) puede convertirse en una amina (v) en condiciones reductoras apropiadas, tales como trimetilfosfina o TMSI. La amina (v) puede protegerse con un grupo protector adecuado (p. ej., por reacción con BoC_2O) y se purificó mediante cromatografía quiral para proporcionar un enantiómero individual de compuesto de amina (v). El grupo amino se puede desproteger (p. ej., TFA cuando P = Boc) y reaccionar con un agente alquilante $\text{R}^{\text{A}}\text{X}$ apropiado (p. ej., MeI) y la amina secundaria resultante puede hacerse reaccionar con un compuesto de haluro de heteroarilo (p. ej., $\text{R}^{\text{A}}\text{-X}$) para dar un compuesto (vi). La reacción de la amina (v) con $\text{R}^{\text{A}}\text{-X}$ puede eliminarse para dar compuestos (vi), en donde R^{A} es H.

Finalmente, el grupo halo de (vi) puede acoplarse a R^3 -M, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (p. ej., R^3 -M es R^3 -B(OH)₂ o R^3 -Sn(Bu)₄), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de bicarbonato o carbonato)) para dar un derivado de Fórmula (vii). Alternativamente, R^3 -M puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida al nitrógeno de la amina) con acoplamiento al compuesto (vi) por calentamiento en base o en condiciones de Buchwald (p. ej., en presencia de un paladio(0) catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de alcóxido)) para proporcionar compuestos de Fórmula I (vii).



[0137] Los compuestos de fórmula I, en donde L es O, N, o S, puede estar formado como se muestra en el Esquema III. Los tioles, fenoles o aminas (i) pueden alquilarse usando condiciones de Mitsunobu (p. ej., R'OH, DEAD, Ph₃P) o condiciones de alquilación estándar (R-Lg, Lg = grupo saliente) para proporcionar derivados de tioéter, éter o alquilamina (ii), respectivamente. El grupo halo (p. ej., X = Br, I) de (ii) puede acoplarse a R^3 -M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (p. ej., R^3 -M es R^3 -B(OH)₂ o R^3 -Sn(Bu)₄), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una base (p. ej., una base de bicarbonato o carbonato)) para dar un derivado de Fórmula (III). Alternativamente, R^3 -M puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida al nitrógeno de la amina) con acoplamiento al compuesto (ii) mediante calentamiento en base o en condiciones de Buchwald (p. ej., en presencia de un paladio(0) catalizador, como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una base (p. ej., una base de alcóxido)) para proporcionar compuestos de Fórmula (III). La cetona (III) puede transformarse usando métodos similares a los mostrados en los Esquemas I y II para proporcionar compuestos de Fórmula I (iv). Alternativamente, la halo-cetona (ii) se puede transformar usando métodos similares a los mostrados en los Esquemas I y II para proporcionar halo intermedio (v). El acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi o Buchwald de R^3 -M con halo intermedio (v) por métodos similares descritos en los Esquemas I y II también pueden proporcionar compuestos de Fórmula I (iv).

Esquema III



[0138] Los compuestos de Fórmula I pueden formarse como se muestra en el Esquema IV. El Compuesto (i) puede acilarse con un reactivo de acilación adecuado (p. ej., $\text{R}^1\text{-COCl}$) para formar un éster que puede reorganizarse en condiciones de ácido de Lewis, p. ej., complejo BF_3/HOAc para proporcionar cetona (ii). La halogenación de cetona (ii) usando NXS (p. ej., NXS = *N*-clorosuccinamida, *N*-bromosuccinamida o *N*-yodosuccinamida) puede dar el compuesto (iii) donde X = Cl, Br o I. El fenol puede convertirse en el triflato (iv) utilizando condiciones estándar (p. ej., TF_2O). El grupo triflato de (iv) se puede acoplar a $\text{R}^2\text{-M}$, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (p. ej., $\text{R}^2\text{-M}$ es $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$ o $\text{R}^2\text{-Sn(Bu)}_4$), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de bicarbonato o carbonato)) para dar una derivada de la Fórmula (v). Alternativamente, $\text{R}^2\text{-M}$ puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida al nitrógeno de la amina) con acoplamiento al compuesto (iv) por calentamiento en base o en condiciones de Buchwald (p. ej., en presencia de un paladio(0) catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de alcóxido)) para proporcionar cetona (v). El grupo halo de (v) se puede acoplar a $\text{R}^3\text{-M}$, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (p. ej., $\text{R}^3\text{-M}$ es $\text{R}^3\text{-B(OH)}_2$ o $\text{R}^3\text{-Sn(Bu)}_4$), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de bicarbonato o carbonato)) para dar un derivado de la Fórmula (vi). Alternativamente, $\text{R}^3\text{-M}$ puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida al nitrógeno de la amina) con acoplamiento al compuesto (iv) por calentamiento en base o en condiciones de Buchwald (p. ej., en presencia de un paladio(0) catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de alcóxido)) para proporcionar cetona (vi). La cetona (vi) puede transformarse usando métodos similares a los mostrados en los Esquemas I y II para proporcionar compuestos de Fórmula I (viii).

[0139] Alternativamente, la halo-cetona (v) puede transformarse usando métodos similares a los mostrados en los Esquemas I y II para proporcionar halo intermedio (viii). El acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi o Buchwald de M-R^3 con el compuesto (viii) mediante métodos similares descritos en los Esquemas I y II también puede proporcionar compuestos de Fórmula I (vii).

[0140] Las cetonas que se pueden usar en los procesos del Esquema I, II y III se pueden formar como se muestra en el Esquema V a continuación. El ácido carboxílico (i) se puede activar con un agente de acoplamiento (p. ej., HBTU, HATU o EDC) y después se hace reaccionar con *N, O*-dimetilhidroxilamina para dar un *N*-metoxi-*N*-metilcarboxamida

derivado (ii). La amida (ii) puede hacerse reaccionar luego con un reactivo de Grignard de fórmula R^1-MgX ($X = \text{halo}$) para dar una cetona (III). La cetona (III) se puede transformar usando métodos similares a los mostrados en los Esquemas I, II y III para proporcionar compuestos de Fórmula I.

5

Esquema IV

10

15

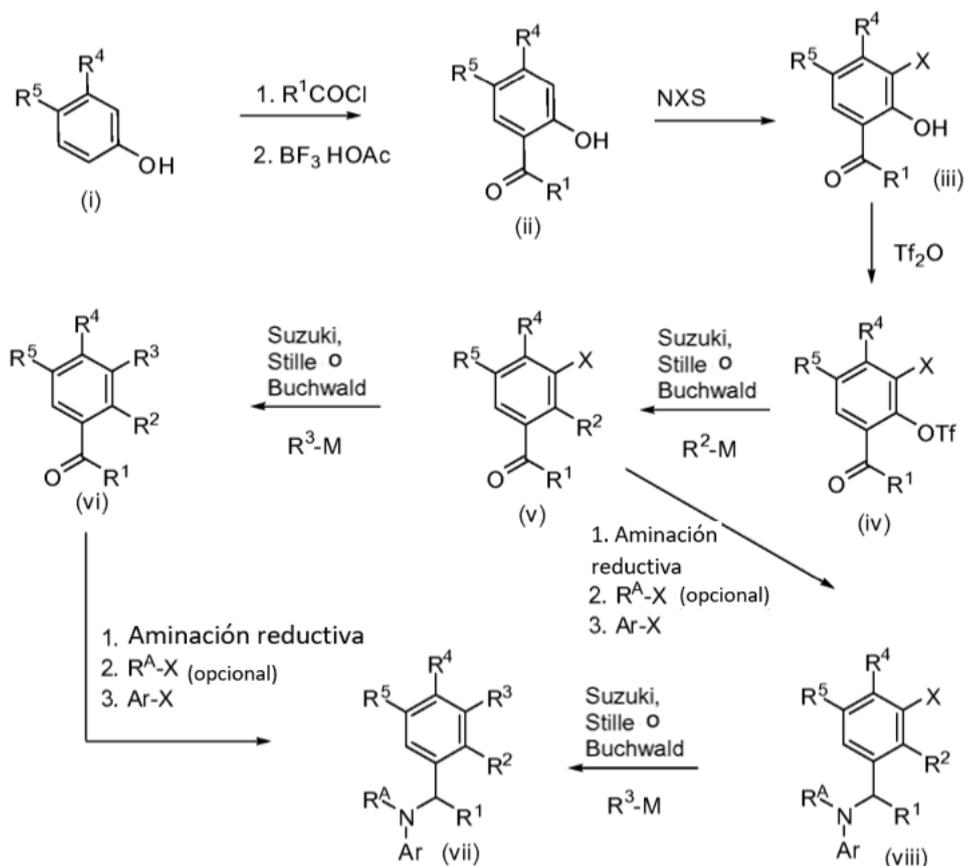
20

25

30

35

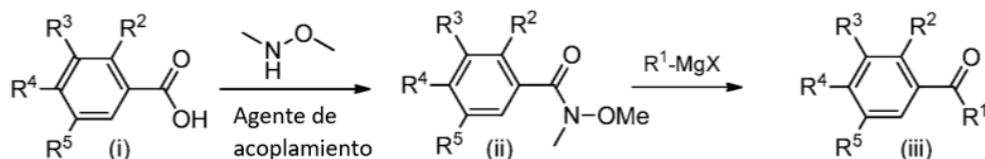
40



Esquema V

45

50



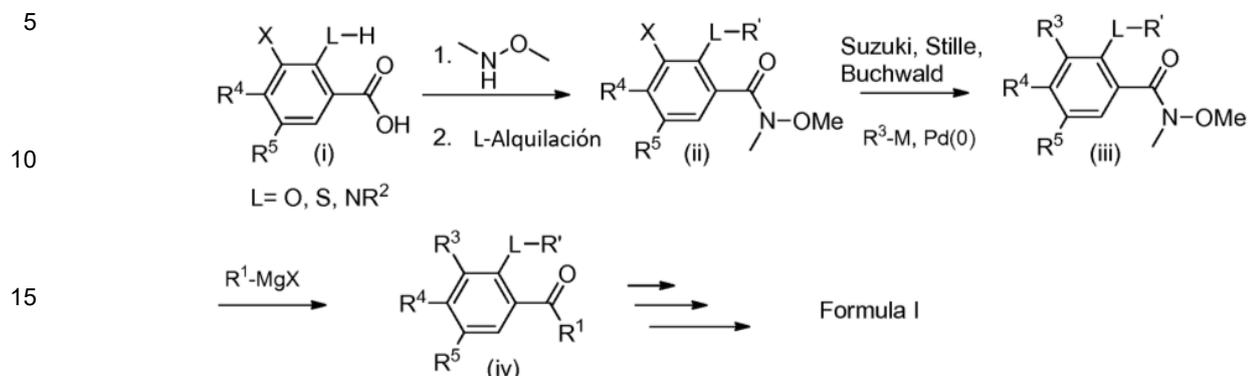
55

60

65

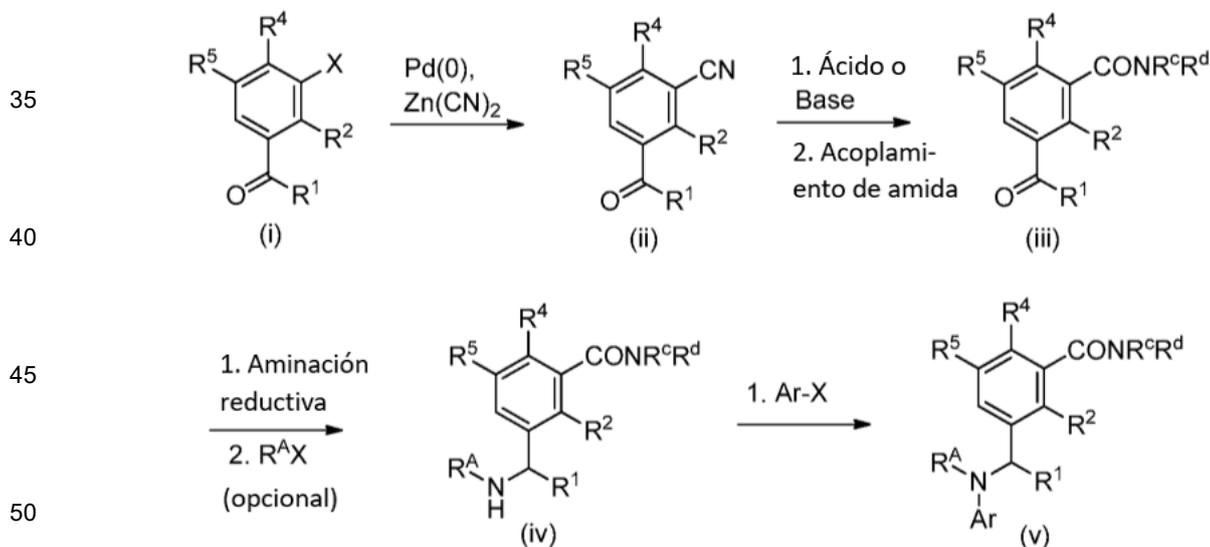
[0141] Cetonas que pueden usarse en los procesos del Esquema I, II y III, también se puede formar como se muestra en el Esquema VI a continuación. El ácido carboxílico (i) se puede activar con un agente de acoplamiento (p. ej., HBTU o HATU) y luego reaccionar con N,O -dimetilhidroxilamina para dar una N -metoxi- N -metilcarboxamida. Los tioles, fenoles o aminas pueden alquilarse usando condiciones de Mitsunobu (p. ej., $R'OH$, DEAD, Ph_3P) o condiciones de alquilación estándar ($R-Lg$, $Lg = \text{grupo saliente}$) para proporcionar derivados de tioéter, éter o alquilamina (ii), respectivamente. El grupo halo (p. ej., $X = Br$ o I) de (ii) se puede acoplar a R^3-M , donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (p. ej., R^3-M es $R^3-B(OH)_2$ o $R^3-Sn(Bu)_4$), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de bicarbonato o carbonato) para dar un derivado de Fórmula (III). Alternativamente, R^3-M puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida al nitrógeno de la amina) con el acoplamiento al compuesto (ii) mediante calentamiento en base o en condiciones de Buchwald (p. ej., en presencia de un paladio(0) catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de alcóxido)) para proporcionar amidas (III) de Fórmula I. Reacción del compuesto (III) con un reactivo de Grignard de fórmula R^1-MgX ($X = \text{halo}$) puede dar cetona (iv). La cetona (iv) puede transformarse usando métodos similares a los mostrados en los Esquemas I, II y III para proporcionar compuestos de Fórmula I.

Esquema VI



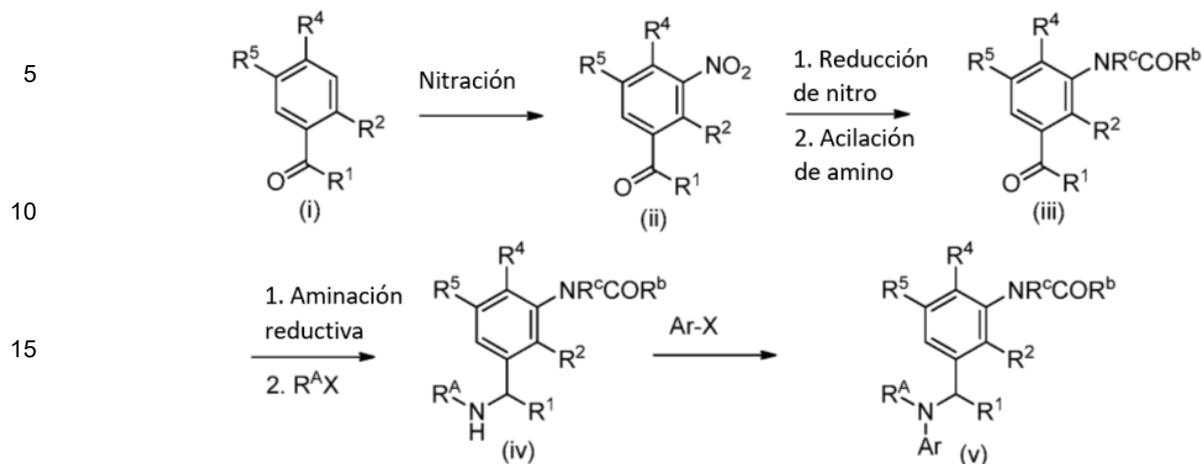
20 **[0142]** Compuestos que pueden ser utilizados en los procesos de los Esquemas I-III también se puede formar como se muestra en el Esquema VII. La halo-cetona (i) se puede convertir en la ciano-cetona (ii) usando condiciones de cianización estándar (p. ej., Pd(0) y Zn(CN)₂). La hidrólisis del grupo ciano de (ii) en condiciones ácidas o básicas puede dar el ácido carboxílico que puede acoplarse a aminas usando un agente de acoplamiento (p. ej., HATU, HBTU, EDC) y aminas apropiadas (HNR^cR^d) para dar amida (iii). En algunas realizaciones, R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden ciclarse opcionalmente para formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (proporcionando de este modo compuestos en los que R³ es C(O)R^b, en donde R^b es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros). La cetona de amida (III) se puede transformar usando métodos similares como se muestra en el Esquema I, II y III para producir compuestos de Fórmula I.

30 Esquema VII



55 **[0143]** Los compuestos adicionales que pueden ser utilizados en los procesos de los Esquemas I-III pueden estar formados como se ha mostrado en el Esquema VIII. La cetona (i) puede convertirse en la nitrocetona (ii) usando condiciones de nitración estándar (p. ej., HNO₃). La reducción del grupo nitro de (ii) en condiciones estándar (p. ej., Fe, Zn, H₂ sobre Pd/C) puede dar el compuesto amino que puede acilarse con agentes acilantes apropiados (p. ej., R^c = OCl, ROC = OCl, SO₂Cl, RRNC = O) para dar cetona (III). La cetona (III) puede transformarse usando métodos similares a los mostrados en los Esquemas I, II y III para proporcionar compuestos de Fórmula I. En algunas realizaciones, R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ciclarse opcionalmente para formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (proporcionando de este modo compuestos en los que R³ es C(O)R^b, en donde R^b es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros).

Esquema VIII



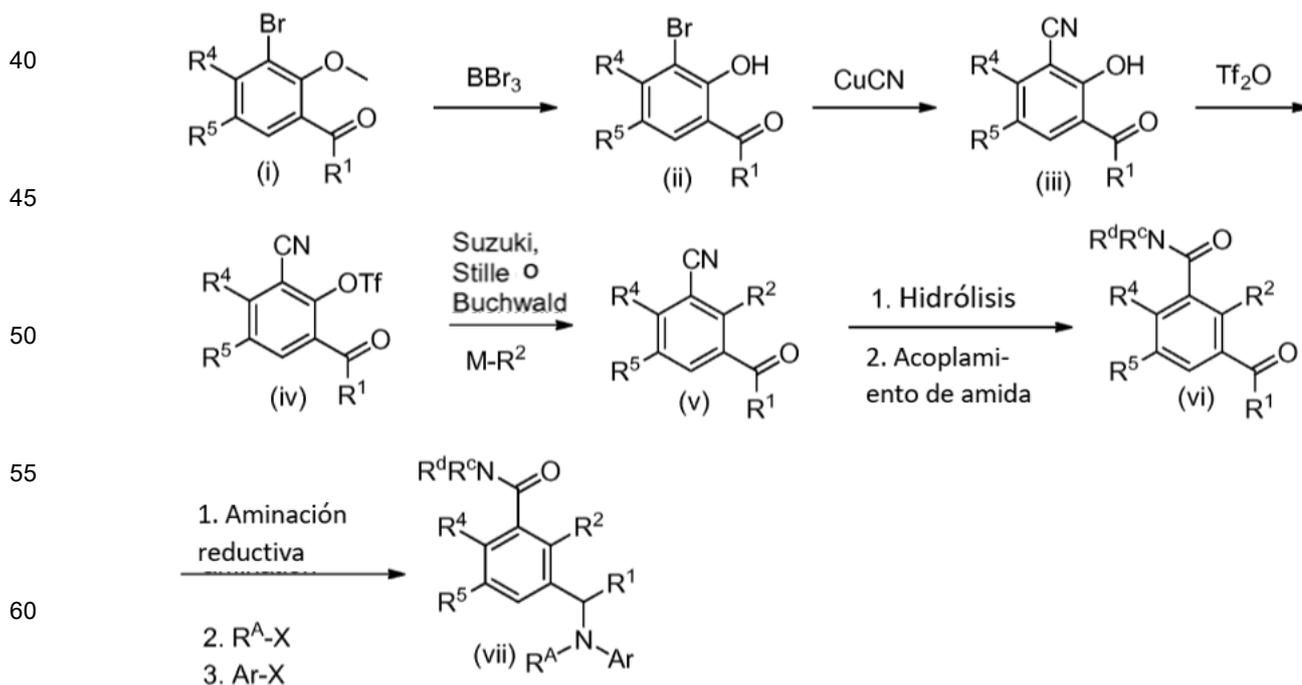
25

30

35

[0144] Otros compuestos que pueden ser utilizados en los procesos de los Esquemas I-III se puede formar como se muestra en el Esquema IX. El éter (i) puede convertirse en un fenol (ii) usando condiciones de nitración estándar (p. ej., BBr₃). El halo-fenol (ii) se puede convertir en el ciano-fenol (iii) usando condiciones de cianización estándar (p. ej., CuCN o Pd(0) y Zn(CN)₂). El fenol (iii) puede convertirse en el triflato (iv) usando Tf₂O. El grupo triflato de (iv) puede acoplarse a R²-M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (p. ej., R²-M es R²-B(OH)₂ o R²-Sn(Bu)₄), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de bicarbonato o carbonato) para dar un derivado de Fórmula (v). Alternativamente, R²-M puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida al nitrógeno de la amina) con acoplamiento al compuesto (iv) por calentamiento en base o en condiciones de Buchwald (p. ej., en presencia de un paladio(0) catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de alcóxido)) para proporcionar cetona (v). La hidrólisis del grupo ciano de (v) en condiciones ácidas o básicas puede dar el ácido carboxílico que puede acoplarse a aminas usando un agente de acoplamiento (p. ej., HATU, HBTU, EDC) y una amina apropiada (HNR₁R₂) para dar amida (vi). La cetona de la amida (vi) se puede transformar usando métodos similares como se muestra en el Esquema I, II y III para producir compuestos de Fórmula I.

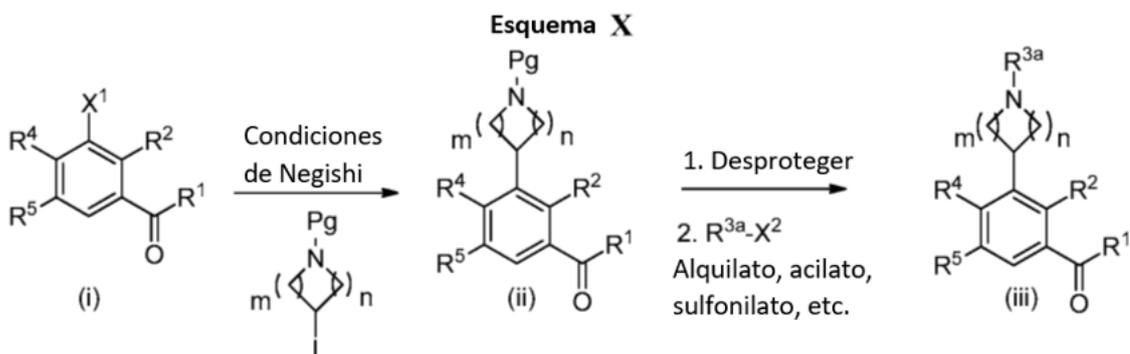
Esquema IX



[0145] Los compuestos de Fórmula I se puede formar como se muestra en el Esquema X. El grupo halo (X¹) de (i) se puede acoplar a R³-M, donde M es un metal apropiadamente sustituido (p. ej., R³-M es Zn(R³)₂); los materiales de partida no limitantes apropiados para generar R³-M se muestran en el Esquema X) en condiciones estándar de Negishi

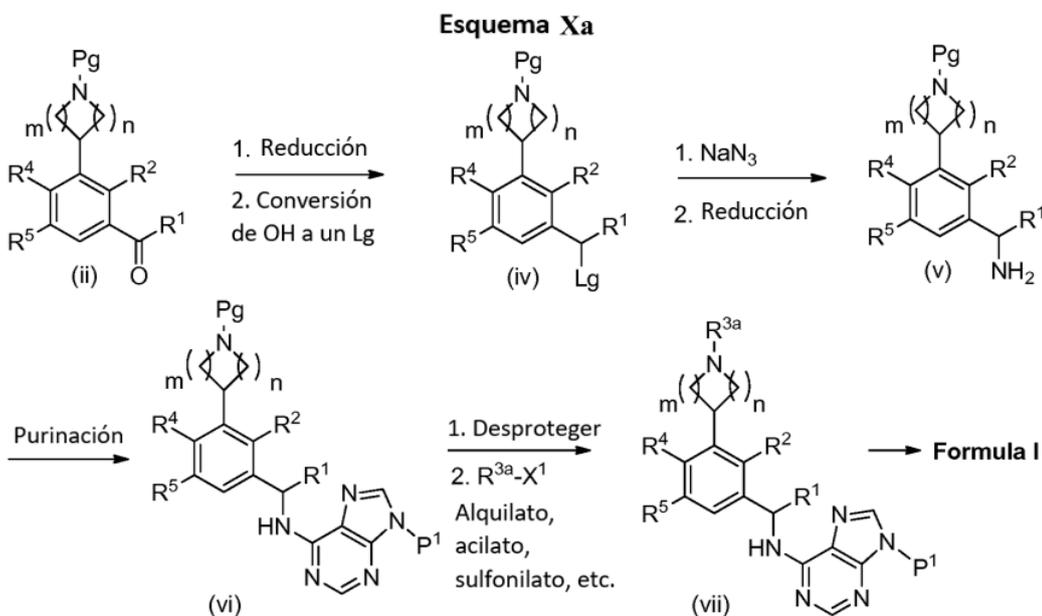
(p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como Pd₂(dba)₃ o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) para dar un derivado amino protegido de Fórmula (ii). El grupo protector de nitrógeno Pg en la Fórmula (ii) (p. ej., Boc o Cbz) puede ser eliminado bajo una variedad de condiciones estándar (p. ej., TFA o HCl para Boc y H₂ sobre Pd/C para Cbz) para dar la amina libre que puede reaccionar adicionalmente con una variedad de condiciones de alquilación, arilación, acilación o sulfonilación (p. ej., R^{3a}-X²; donde X² = halo u otro grupo saliente y R^{3a} = alquilo, arilo, acilo, sulfonilo y una base, tal como TEA) para dar compuestos de Fórmula (iii). Los compuestos de Fórmula (iii) se pueden convertir a compuestos de Fórmula I utilizando las condiciones descritas en el Esquema I.

5
10
15
20



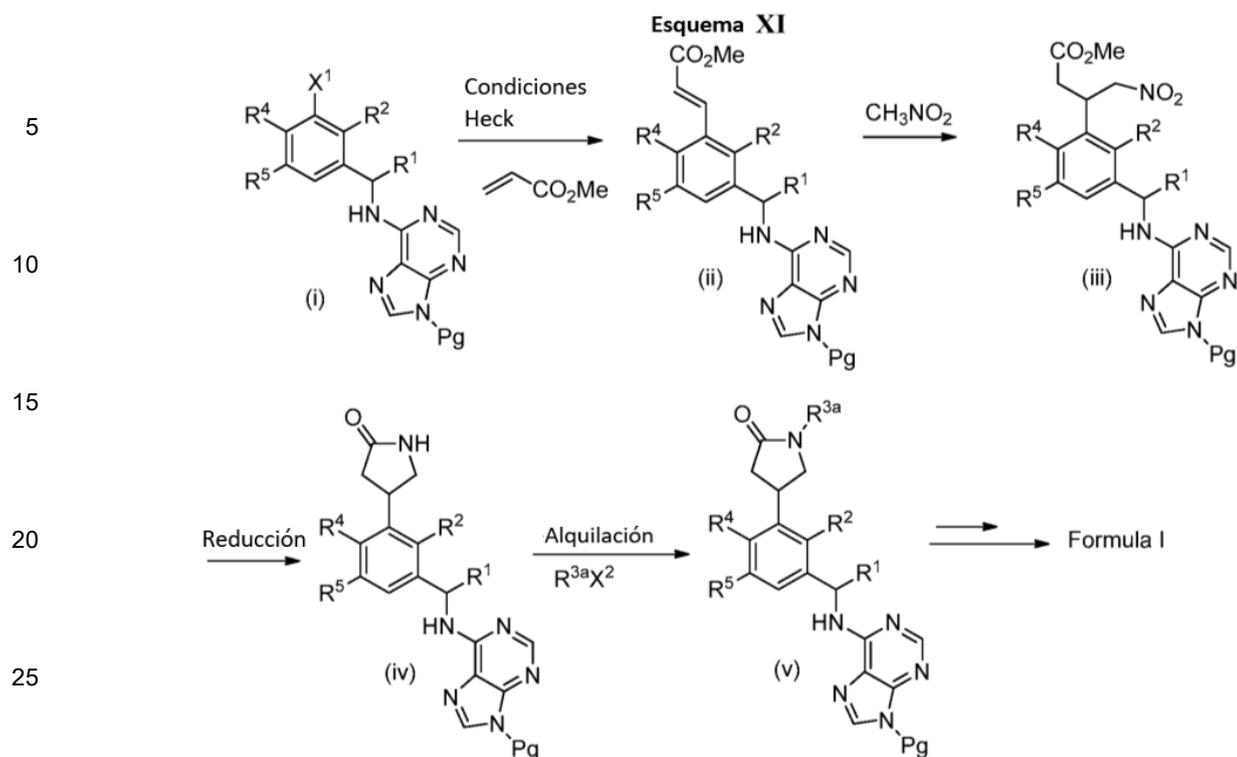
[0146] Alternativamente, los compuestos de Fórmula I pueden formarse como se muestra en el Esquema Xa en donde el derivado de amino protegido (ii) puede ser reducido al alcohol que se puede convertir en un grupo saliente (p. ej., Lg = mesilato o halo, como Cl o bromo) para dar compuestos de Fórmula (iv). El grupo saliente del Compuesto (iv) puede ser desplazado con sodio azida para dar el derivado de azida que se puede reducir (p. ej., trimetilfosfina o H₂ sobre Pd/C) para dar el correspondiente derivado de amino (v). La purinación del derivado de amino en condiciones estándar y la posterior eliminación de grupo protector de nitrógeno (p. ej., Boc o Cbz) bajo una variedad de condiciones estándar (p. ej., TFA o HCl para Boc y H₂ sobre Pd/C para Cbz) puede permitirse la amina libre que puede reaccionar adicionalmente bajo una variedad de condiciones de alquilación, arilación, acilación, sulfonilación (p. ej., R^{3a}-X¹; donde X¹ = halo y R^{3a} = alquilo, arilo, acilo, sulfonilo y una base, tal como TEA) para dar compuestos de Fórmula (vii). La eliminación del grupo purina protector, cuando está presente, puede dar compuestos de fórmula I.

35
40
45
50
55



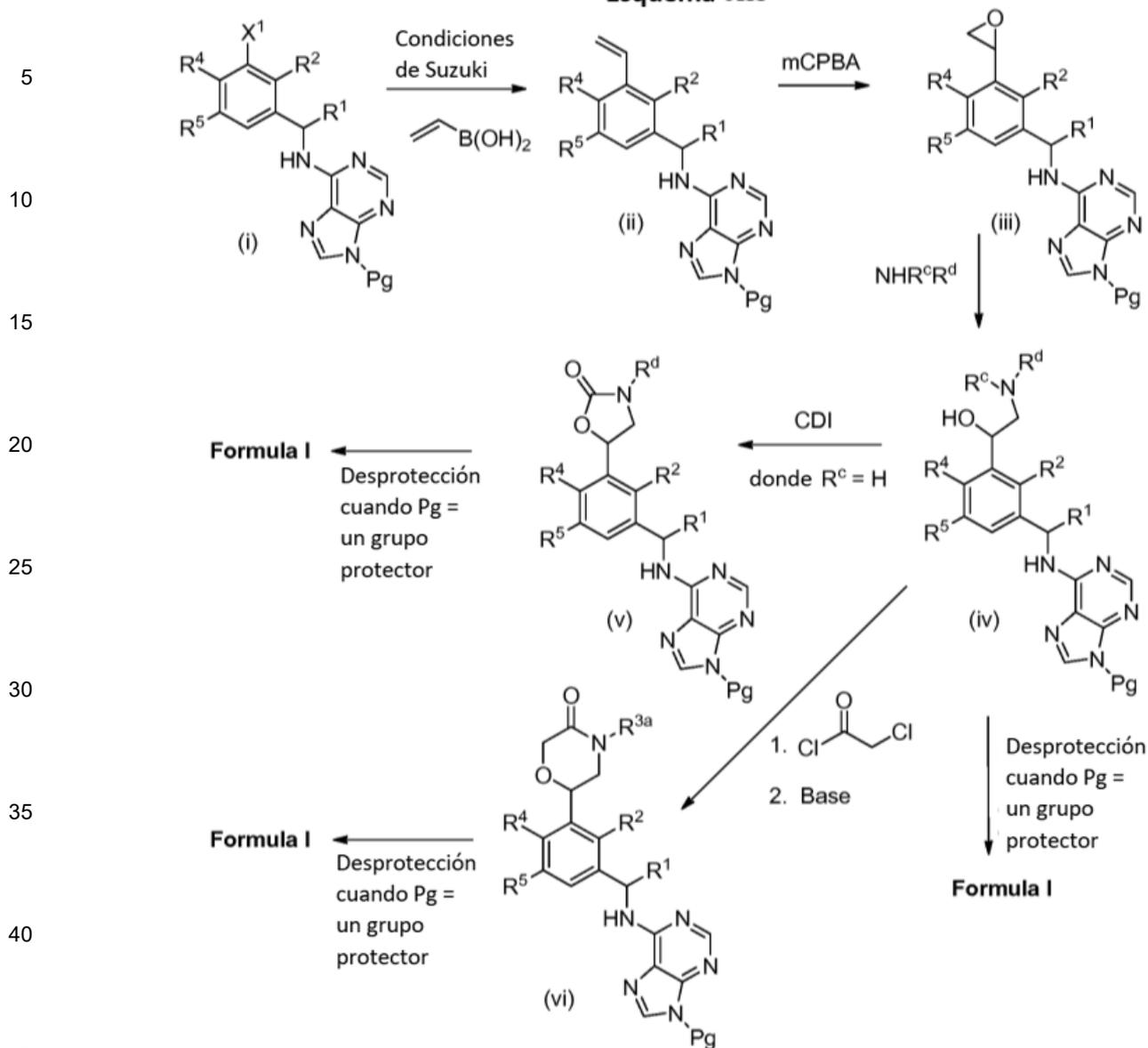
[0147] Los compuestos de Fórmula I pueden formarse como se muestra en el Esquema XI. El grupo halo, X¹, de (i) se puede acoplar a un alqueno (p. ej., acrilato o acrilamida) en condiciones estándar de Heck (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio (II), tal como acetato de paladio)) para dar un alqueno de Fórmula (ii). La reacción de alqueno (ii) con nitrometano en presencia de DBU puede proporcionar el derivado nitro (iii) que se puede reducir en condiciones estándar (p. ej., NiCl₂/NaBH₄) para dar la amina libre que se cierra para formar la lactama (iv). La lactama puede alquilarse en condiciones estándar (R^{3a}-X²; X² = halo en presencia de una base, como TEA o NaH) para dar una N-alquilo-lactama (v). Los compuestos de Fórmula (v) y pirrolidinas derivadas de la reducción de la lactama (v) con agentes reductores adecuados, tales como LiAlH₄, se pueden convertir a compuestos de Fórmula I utilizando las condiciones descritas en el Esquema I.

65



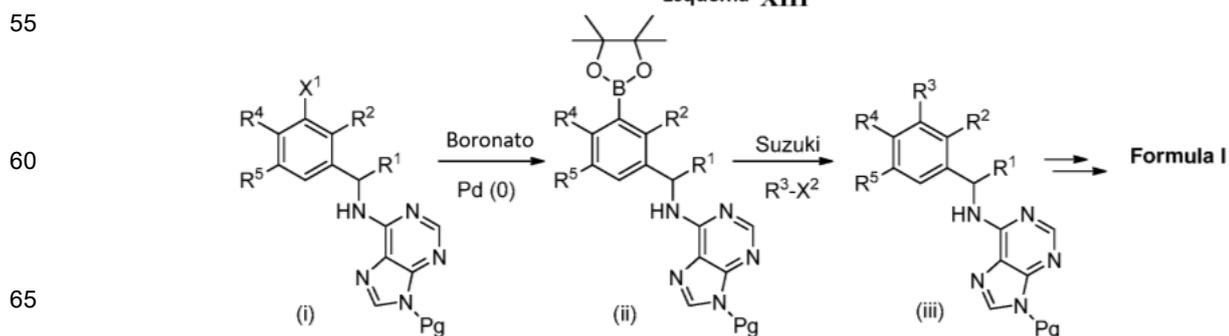
[0148] Los compuestos de Fórmula I se pueden formar como se muestra en el Esquema XII. El grupo halo X^1 de (i) se puede acoplar a $R^3\text{-M}$, donde M es un metal apropiadamente sustituido (p. ej., $R^3\text{-M}$ es $R^3\text{B}(\text{OH})_2$; materiales de partida no limitantes apropiados para generar $R^3\text{-M}$ se muestran en el Esquema XII) en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) para dar un alqueno de Fórmula (ii). La epoxidación de alqueno (ii) con mCPBA puede proporcionar el epóxido (iii) que puede reaccionar con una amina secundaria o primaria (amina = NHR^c ; $\text{R}^c = \text{H}$ para la amina primaria) para dar compuestos amino de Fórmula (iv). Los derivados de amina secundaria o terciaria (iv) se pueden hacer reaccionar adicionalmente con carbonildiamidazol o fosgeno para formar una oxazolidinona (v) o un haluro de acetilo (p. ej., cloruro de cloroacetilo en presencia de una base, como TEA) para dar el derivado de *N*-acilo que puede convertirse en el derivado de morfolinona (vi) tras el tratamiento con una base (p. ej., NaH). Los compuestos de Fórmula (iv, v, y vi) se pueden desproteger usando condiciones estándar (p. ej., Pg = THP y luego tratar con un ácido, como TFA o HCl) para dar compuestos de fórmula I.

Esquema XII



[0149] Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema XIII. El grupo halo (p. ej., X¹ = Cl, Br, I) de (i) puede convertirse en el éster borónico (ii) en condiciones estándar (p. ej., éster de boronato de pináculo en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) El boronato (ii) puede hacerse reaccionar con un arilhaluro o heteroarilhaluro (p. ej., R³-X²) en condiciones de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base, tal como Na₂CO₃) para dar compuestos de Fórmula (III). Los compuestos de Fórmula (III) pueden convertirse en compuestos de fórmula I usando las condiciones descritas en el esquema I.

Esquema XIII



Métodos

5 **[0150]** Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más de varias quinasas que incluyen, p. ej., fosfoinositida 3-quinasas (PI3K). El término "modular" se refiere a la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia PI3K. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos de modulación de un PI3K poniendo en contacto el PI3K con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas aquí. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o más PI3K. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de un PI3K en un individuo que necesita modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la modulación es inhibidora.

15 **[0151]** Dado que el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas se ven afectadas por múltiples vías de señalización, la presente invención es útil para tratar estados de enfermedad caracterizados por mutantes quinasas resistentes a fármacos. Además, se pueden usar en combinación diferentes inhibidores de quinasas, que exhiben diferentes preferencias en las quinasas que modulan las actividades. Este enfoque podría resultar altamente eficiente en el tratamiento de estados de enfermedad al dirigirse a múltiples vías de señalización, reducir la probabilidad de que surja resistencia a los medicamentos en una célula y reducir la toxicidad de los tratamientos para la enfermedad.

20 **[0152]** Las quinasas a las que los presentes compuestos se unen y/o modulan (p. ej., inhiben) incluyen cualquier miembro de la familia PI3K. En algunas realizaciones, el PI3K es PI3K α , PI3K β , PI3K γ o PI3K δ . En algunas realizaciones, el PI3K es PI3K γ o PI3K δ . En algunas realizaciones, el PI3K es PI3K γ . En algunas realizaciones, el PI3K es PI3K δ . En algunas realizaciones, el PI3K incluye una mutación. Una mutación puede ser un reemplazo de un aminoácido por otro, o una deleción de uno o más aminoácidos. En tales realizaciones, la mutación puede estar presente en el dominio de quinasa de PI3K.

25 **[0153]** En algunas realizaciones, se usa más de un compuesto de la invención para inhibir la actividad de una quinasa (p. ej., PI3K γ o PI3K δ).

30 **[0154]** En algunas realizaciones, se usa más de un compuesto de la invención para inhibir más de una quinasa, tal como al menos dos quinasas (p. ej., PI3K γ y PI3K δ).

35 **[0155]** En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos se usan en combinación con otro inhibidor de quinasa para inhibir la actividad de una quinasa (p. ej., PI3K γ o PI3K δ).

[0156] En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos se usan en combinación con otro inhibidor de quinasa para inhibir las actividades de más de una quinasa (p. ej., PI3K γ o PI3K δ), como al menos dos quinasas.

40 **[0157]** Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que el compuesto se une o inhibe a una quinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra quinasa. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K γ o PI3K δ sobre PI3K α y/o PI3K β . En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K δ (p. ej., sobre PI3K α , PI3K β y PI3K γ). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K γ (p. ej., sobre PI3K α , PI3K β y PI3K δ). En algunas realizaciones, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 2 veces, 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La selectividad puede medirse mediante métodos rutinarios en la técnica. En algunas realizaciones, la selectividad se puede probar a la concentración de K_m ATP de cada enzima. En algunas realizaciones, la selectividad de los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos celulares asociados con una actividad particular de la quinasa PI3K.

55 **[0158]** Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos de tratamiento de una quinasa (tal como enfermedad o trastorno asociado a PI3K) en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración al individuo en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de uno o más compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos. Una enfermedad asociada a PI3K puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente vinculada a la expresión o actividad de PI3K, incluida la sobreexpresión y/o niveles anormales de actividad. La enfermedad puede estar relacionada con Akt (proteína quinasa B), diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) o quinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La enfermedad relacionada con mTOR puede ser inflamación, aterosclerosis, psoriasis, restenosis, hipertrofia prostática benigna, trastornos óseos, pancreatitis, angiogénesis, retinopatía diabética, aterosclerosis, artritis, trastornos inmunológicos, enfermedad renal o cáncer. Una enfermedad asociada a PI3K también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se pueda prevenir, mejorar o curar mediante la modulación de la actividad de PI3K. La enfermedad puede caracterizarse por la actividad anormal de PI3K. La enfermedad se puede caracterizar por PI3K mutante. La mutación puede estar presente en el dominio de quinasa de PI3K.

65 **[0159]** Los ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen enfermedades de base inmune que implican el

sistema, que incluyen, p. ej., artritis reumatoide, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus o inflamación relacionada con cualquiera de los anteriores.

5 **[0160]** Otros ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen cánceres tales como cáncer de mama, próstata, colon, endometrio, cerebro, vejiga, piel, útero, ovario, pulmón, pancreático, renal, gástrico o hematológico.

[0161] En algunas realizaciones, el cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda (AML) o leucemia mieloide crónica (CML), o linfoma de células B.

10 **[0162]** Otros ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen enfermedades pulmonares tales como lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).

15 **[0163]** Otros ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen la osteoartritis, restenosis, aterosclerosis, trastornos de los huesos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad del riñón, enfermedad inflamatoria intestinal, miastenia gravis, esclerosis múltiple, o el síndrome de Sjögren, y similares.

20 **[0164]** Tal como se utiliza aquí, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" un PI3K con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un ser humano, que tiene un PI3K, así como, p. ej., introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene el PI3K.

25 **[0165]** Como se usa en el presente documento, el término "individual" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente humanos.

30 **[0166]** Tal como se utiliza aquí, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. En algunas realizaciones, la dosificación del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un paciente o individuo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg.

35 **[0167]** Como se usa en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; p. ej., prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibición de la enfermedad; p. ej., inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, deteniendo un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología); y (3) mejorar la enfermedad; p. ej., mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

45 *Terapias de combinación*

50 **[0168]** Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, p. ej., quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF y los inhibidores de la quinasa FAK tales como, p. ej., los descritos en WO 2006/056399, u otros agentes tales como, anticuerpos terapéuticos pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a PI3K. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de forma simultánea o secuencial.

55 **[0169]** Los anticuerpos de ejemplo para uso en terapia combinada incluyen, pero sin limitación, Trastuzumab (p. ej., anti-HER2), Ranibizumab (p. ej., anti-VEGF-A), Bevacizumab (nombre comercial Avastin, p. ej., anti-VEGF), Panitumumab (p. ej., anti-EGFR), Cetuximab (p. ej., anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) y anticuerpos dirigidos a c-MET.

60 **[0170]** Uno o más de los siguientes agentes se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención y se presentan como una lista no limitativa: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxótero, taxol, etopósido, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos a EGFR, Gleevec™, intron, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, pipobromano, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina fosfato, oxaliplatino, leucovorina, ELOXATIN™, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-

asparaginasa, tenipósido 17.alfa.-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbena, anastrozol, letrozol, capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, Porfímero, Erbitux, liposomal, Tiotepa, altretamina, melfalano, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, MDL-101,731 y bendamustina (Treanda)

[0171] Los ejemplos de quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosomas (p. ej., bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN, tales como melfalano, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

[0172] Los esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

[0173] Los inhibidores de ejemplo Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies descritos en la patente de EE.UU. 5,521,184, WO 04/005281 y N° de Ser. de EE.UU. 60/578,491.

[0174] Los inhibidores de Flt-3 adecuados de ejemplo incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

[0175] Los inhibidores de la RAF adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el documento WO 00/09495 y WO 05/028444.

[0176] Los inhibidores de FAK adecuados de ejemplo incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

[0177] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasas que incluyen imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de quinasas.

[0178] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, tal como el mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple, p. ej., pueden incluir, sin limitación, melfalano, melfalano más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de PI3K de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de las células de mieloma múltiple a agentes como la dexametasona puede ser reversible tras el tratamiento con el inhibidor de PI3K de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

[0179] En algunas realizaciones, un corticosteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con los compuestos de la invención donde la dexametasona se administra de forma intermitente en lugar de continuamente.

[0180] En algunas realizaciones adicionales, se pueden administrar combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes terapéuticos a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de células madre.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

[0181] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluidas las membranas transdérmicas, epidérmicas, oftálmicas y mucosas, incluido el suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, p. ej., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, p. ej., mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases

acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

[0182] Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, p. ej., una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, p. ej., hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0183] Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mallas.

[0184] Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, p. ej., véase la aplicación internacional N° WO 2002/000196.

[0185] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, microcristalina celulosa, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

[0186] Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0187] En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora composiciones que contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 10 a aproximadamente 15, aproximadamente 15 a aproximadamente 20, aproximadamente 20 a aproximadamente 25, aproximadamente 25 a aproximadamente 30, aproximadamente 30 a aproximadamente 35, aproximadamente 35 a aproximadamente 40, aproximadamente 40 a aproximadamente 45, o aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo.

[0188] En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora composiciones que contienen aproximadamente 50 a aproximadamente 100, aproximadamente 100 a aproximadamente 150, aproximadamente 150 a aproximadamente 200, aproximadamente 200 a aproximadamente 250, aproximadamente 250 a aproximadamente 300, aproximadamente 350 a aproximadamente 400, o aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

[0189] En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora composiciones que contienen aproximadamente 500 a aproximadamente 550, aproximadamente 550 a aproximadamente 600, aproximadamente 600 a aproximadamente 650, aproximadamente 650 a aproximadamente 700, aproximadamente 700 a aproximadamente 750, aproximadamente 750 a aproximadamente 800, aproximadamente 800 a aproximadamente 850, aproximadamente 850 a aproximadamente 900, aproximadamente 900 a aproximadamente 950, o aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo.

[0190] Dosificaciones similares se pueden usar de los compuestos descritos en el presente documento en los métodos y usos de la invención.

5 [0191] El Compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada generalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

10 [0192] Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, p. ej., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

15 [0193] Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

20 [0194] Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas o oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

25 [0195] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una máscara facial, carpa o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

30 [0196] Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados de, p. ej., parafina líquida, polioxietilenoalquilo éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes, p. ej., monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilsteárico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, p. ej., glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden empaquetar adecuadamente en tubos de, p. ej., 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, p. ej., psoriasis u otra afección de la piel.

35 [0197] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

40 [0198] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada se combina con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

[0199] La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, p. ej., el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen dosificación, características químicas (p. ej., hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

[0200] Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, cuyos ejemplos se enumeran aquí.

Los compuestos marcados y métodos de ensayo

[0201] Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radio-marcado, fluorescentelabeled, etc.) que serían útiles no sólo en las técnicas de imagen, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *en vivo*, para localizar y cuantificar PI3K en muestras de tejido, incluido humano, y para identificar ligandos de PI3K mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en ensayos de PI3K que contienen dichos compuestos marcados.

[0202] La presente invención incluye además compuestos marcados con isótopos de la invención. Un compuesto "isotópico" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen pero no están limitados a ³H (también escrito como T para tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado *in vitro* PI3K y los ensayos de competición, los compuestos que incorporan ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S o generalmente serán los más útiles. Para aplicaciones de imágenes de radio ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br generalmente serán las más útiles.

[0203] Se entiende que un "radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br. En algunas realizaciones, uno o más átomos de H para cualquier compuesto descrito aquí se reemplaza cada uno por un átomo de deuterio.

[0204] La presente invención puede incluir, además, métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto en la materia reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la invención.

[0205] Un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a un PI3K mediante el monitoreo de su variación de concentración al contactar con el PI3K, a través del seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a un PI3K (es decir, un compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse al PI3K se correlaciona directamente con su afinidad de enlace. Por el contrario, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están etiquetados. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se controla para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y de este modo se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

[0206] Los compuestos de la presente invención pueden incluirse en kits farmacéuticos útiles, p. ej., en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con PI3K, tales como cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende cantidad efectiva de un compuesto de la invención. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kit farmacéutico convencionales, tales como, p. ej., recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes

adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

5 **[0207]** La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para obtener esencialmente los mismos resultados. Se ha encontrado que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de PI3K de acuerdo con al menos un ensayo descrito aquí.

10

EJEMPLOS

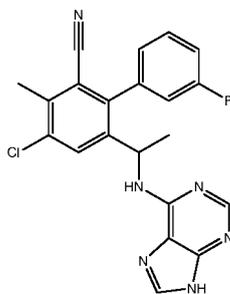
[0208] Los siguientes ejemplos de compuestos que contienen uno o más centros quirales se obtuvieron en forma de racemato o como mezclas isoméricas, a menos que se especifique lo contrario. En los puntos en todos los ejemplos, la estereoquímica en el carbono unido a R¹ se ha indicado, tal como se entiende actualmente.

15

Ejemplo 1. 4-Cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carbonitrilo

[0209]

20



25

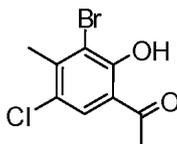
30

Paso 1. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona

35

[0210]

40



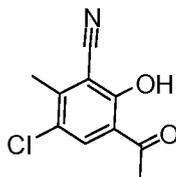
45 **[0211]** A una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (1,0 g, 3,6 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (3,8 ml, 3,8 mmol) a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, la reacción se dejó calentar a 0°C y luego se inactivó con agua a 0°C y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (0,91 g, 96%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 12,96 (1H, s), 7,72 (1H, s), 2,64 (3H, s), 2,59 (3H, s) ppm.

50

Paso 2. 3-acetilo-5-cloro-2-hidroxi-6-metilbenzonitrilo

[0212]

55



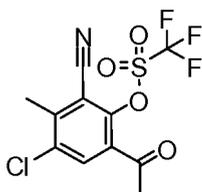
60

65 **[0213]** Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (4,9 g, 18 mmol) y cianuro de cobre (2,5 g, 28 mmol) en *N*-metilpirrolidiona (15 ml) se calentó a 200°C durante 1 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a

temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo y 1N HCL. Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar 3-acetilo-5-cloro-2-hidroxi-6-metilbenzonitrilo (3,7 g, 96%). LCMS calculada para C₁₀H₈ClNO₂ (M+H)⁺: m/z = 210,0; encontrado: 210,1.

Paso 3. Trifluorometanosulfonato de 6-acetilo-4-cloro-2-ciano-3-metilfenilo

[0214]



[0215] A una mezcla de 3-acetilo-5-cloro-2-hidroxi-6-metilbenzonitrilo (3,7 g, 18 mmol) en cloruro de metileno (70 ml) se le añadió trietilamina (7,4 ml, 53 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (4,4 ml, 26 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (2,54 g, 42% de rendimiento aislado para 3 etapas). LCMS calculada para C₁₁H₈ClF₃NO₄ S(M+H)⁺: m/z = 342,0; encontrado: 342,1.

Paso 4. 6-Acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo

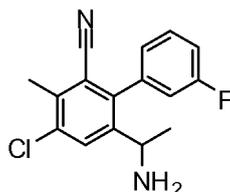
[0216]



[0217] Una solución bifásica de trifluorometanosulfonato de 6-acetilo-4-cloro-2-ciano-3-metilfenilo (2,54 g, 7,4 mmol) y (3-fluorofenilo)ácido borónico (1,6 g, 11 mmol) en tolueno (70 ml) y bicarbonato de sodio saturado (70 ml) se burbujó con N₂ para desgasificar. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,43 g, 0,37 mmol), la mezcla se burbujó con N₂ durante 5 min. más y luego se calienta a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (2,1 g, 99%). LCMS calculada para C₁₆H₁₂ClFNO (M+H)⁺: m/z = 288,1; encontrado: 288,1.

Paso 5. 6-(1-Aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo

[0218]

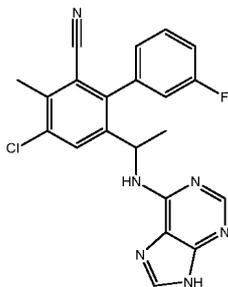


[0219] Una mezcla de 6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo (50 mg, 0,2 mmol) y acetato de amonio (130 mg, 1,7 mmol) en metanol (0,98 mL) y acetonitrilo (0,99 mL) se calentó a 65°C en un tubo sellado durante 30 min. Después de enfriarse la mezcla, se añadió cianoborohidruro de sodio (22 mg, 0,35 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante otras 4 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a

sequedad. El residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculada para $C_{16}H_{15}ClFN_2$ (M+H)⁺: m/z = 289,1; encontrado: 289,1.

Paso 6. 4-Cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carbonitrilo

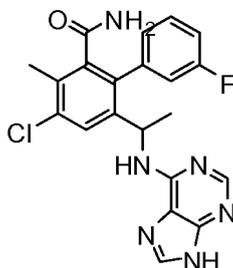
[0220]



[0221] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (41 mg, 0,21 mmol), 6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo (50 mg, 0,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,060 ml, 0,35 mmol) en alcohol isopropílico (0,7 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RPHPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{21}H_{17}ClFN_6$ (M+H)⁺: m/z = 407,1; encontrado: 407,1.

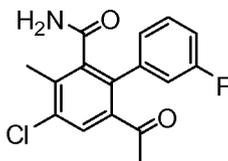
Ejemplo 2. 4-Cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carboxamida

[0222]



Paso 1. 6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida

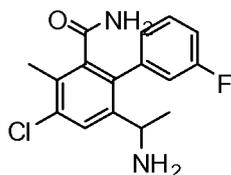
[0223]



[0224] Una mezcla de 6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo (0,87 g, 3,0 mmol) e hidróxido de potasio (0,34 g, 6,1 mmol) en etanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió, se acidificó con 1N HCL y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad a presión reducida para producir el producto bruto. LCMS calculada para $C_{16}H_{14}ClFNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 306,1; encontrado: 306,0.

Paso 2. 6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida

[0225]



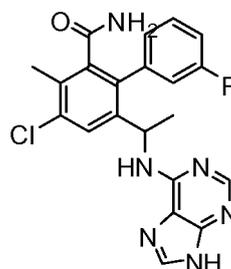
5

[0226] Una mezcla de 6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida (110 mg, 0,34 mmol) y acetato de amonio (270 mg, 3,4 mmol) en metanol (1,9 ml) y acetonitrilo (2,0 ml) se calentó a 65°C en un tubo sellado durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se añadió cianoborohidruro de sodio (43 mg, 0,69 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante otras 4 horas. La mezcla se enfrió, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (98 mg, 93%). LCMS calculada para C₁₆H₁₇ClFN₂O (M+H)⁺: m/z = 307,1; encontrado: 306,9.

Paso 3. 4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carboxamida

[0227]

20



25

30

[0228] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (110 mg, 0,56 mmol), 6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida (0,086 g, 0,28 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,94 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado (49 mg, 41%). LCMS calculada para C₂₁H₁₉ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 425,1; encontrado: 425,0.

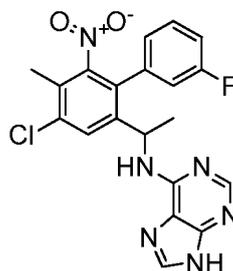
35

40

Ejemplo 3. N-[1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina

[0229]

45



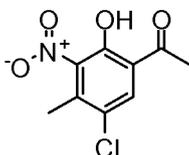
50

55

Paso 1. 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilo-3-nitrofenilo)etanona

[0230]

60

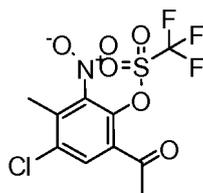


65

[0231] A una mezcla de 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-nitrofenilo)etanona (8,9 g, 37 mmol, de Oakwood) en cloruro de metileno (200 ml) se añadió tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (38,4 ml, 38,4 mmol) a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, la reacción se dejó calentar a 0°C , se inactivó con agua a 0°C y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Después de evaporar a sequedad a presión reducida, el residuo se usó directamente en el siguiente paso (8,2 g, 98%). LCMS calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 230,0$; encontrado: 230,1.

Paso 2. 6-acetilo-4-cloro-3-metilo-2-nitrofenilo trifluorometanosulfonato

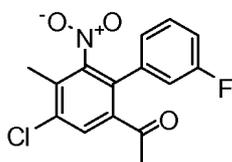
[0232]



[0233] a una mezcla de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilo-3-nitrofenilo)etanona (8,6 g, 37 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se añadió trietilamina (16 ml, 110 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (9,4 ml, 56 mmol) a -78°C . La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 30% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (11 g, 78% de rendimiento aislado para 2 etapas). LCMS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 362,0$; encontrado: 362,1.

Paso 3. 1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etanona

[0234]



[0235] Una solución bifásica de 6-acetilo-4-cloro-3-metilo-2-nitrofenilo trifluorometanosulfonato (3,0 g, 8,3 mmol), (3-fluorofenilo)ácido borónico (1,7 g, 12 mmol) en tolueno (80 ml) y bicarbonato de sodio saturado en agua (80 ml) se burbujeó con N_2 para desgasificar. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,48 g, 0,42 mmol), la mezcla se burbujeó con N_2 durante 5 min. más y calentado a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0 a 30% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (2,35 g, 92%). LCMS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 308,0$; encontrado: 308,1.

Paso 4. 1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etanamina

[0236]

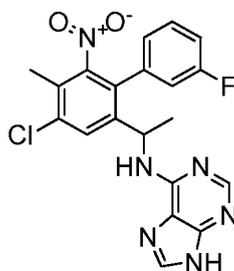


[0237] Una mezcla de 1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etanona (50 mg, 0,2 mmol) y acetato de amonio (130 mg, 1,7 mmol) en metanol (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se calentó a 65°C , en tubo sellado, por 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (22 mg, 0,35 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante otras 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a

sequedad. El residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculada para $C_{15}H_{15}ClFN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 309,1; encontrado: 309,1.

Paso 5. *N*-[1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina

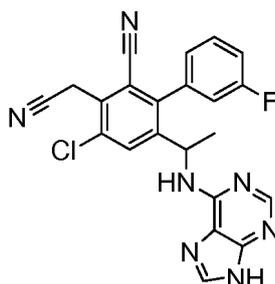
[0238]



[0239] Una mezcla de 6-bromo-9*H*-purina (41 mg, 0,21 mmol), 1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etanamina (54 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmol) en alcohol isopropílico (0,7 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RPHPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{20}H_{17}ClFN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 427,1; encontrado: 427,1.

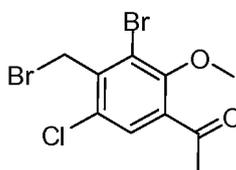
Ejemplo 4. 4-cloro-3-(cianometilo)-3'-fluoro-6-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carbonitrilo

[0240]



Paso 1. 1-[3-Bromo-4-(bromometilo)-5-cloro-2-metoxifenilo]etanona

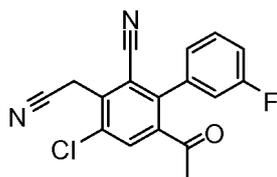
[0241]



[0242] Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (3,3 g, 12 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,2 g, 13 mmol) y peróxido de benzoilo (0,15 g, 0,60 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculada para $C_{10}H_{10}Br_2ClO_2$ (M+H)⁺: m/z = 355,1; encontrado: 355,1.

Paso 2. 6-acetilo-4-cloro-3-(cianometilo)-3'-fluorobifenilo-2-carbonitrilo

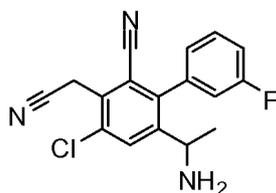
[0243]



[0244] A una mezcla de cianuro de sodio (100 mg, 2,0 mmol) en agua (0,5 ml) se le añadió ácido sulfúrico (0,95 g, 0,97 mmol) a 0°C (la reacción genera cianuro de hidrógeno y debe realizarse en una campana extractora con buena ventilación), seguido de una solución de 6-acetilo-3-(bromometilo)-4-cloro-3'-fluorobifenilo-2-carbonitrilo (70 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La reacción se calentó a 80°C durante 1 h con ajuste de pH a 9 mediante la adición de cianuro de sodio sólido. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de acetato de etilo en hexano. LCMS calculada para $C_{17}H_{11}ClFN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 313,1; encontrado: 313,1.

Paso 3. 6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3-(cianometilo)-3'-fluorobifenilo-2-carbonitrilo

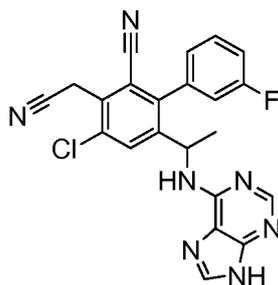
[0245]



[0246] Una mezcla de 6-acetilo-4-cloro-3-(cianometilo)-3'-fluorobifenilo-2-carbonitrilo (0,020 g, 0,064 mmol) y acetato de amonio (49 mg, 0,64 mmol) en metanol (0,4 mL) y acetonitrilo (0,4 mL) se calentó a 65°C en un tubo sellado para 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (8 mg, 0,13 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante otras 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (20 mg, 100%). LCMS calculada para $C_{17}H_{14}ClFN_3$ (M+H)⁺: m/z = 314,1; encontrado: 313,9.

Paso 4. 4-cloro-3-(cianometilo)-3'-fluoro-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carbonitrilo

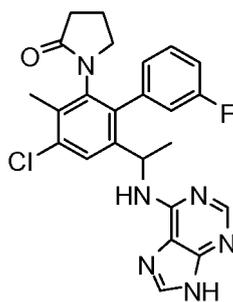
[0247]



[0248] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (22 mg, 0,11 mmol), 6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3-(cianometilo)-3'-fluorobifenilo-2-carbonitrilo (17 mg, 0,054 mmol) y *N, N*-diisopropiletilamina (0,032 mL, 0,18 mmol) en alcohol isopropílico (0,4 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado (8 mg, 30%). LCMS calculada para $C_{22}H_{16}ClFN_7$ (M+H)⁺: m/z = 432,1; encontrado: 432,1.

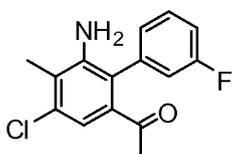
Ejemplo 5. 1-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}pirrolidina-2-ona

[0249]



Paso 1. 1-(6-amino-4-cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona

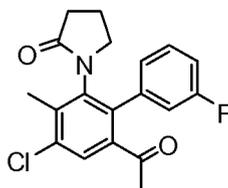
[0250]



[0251] Una mezcla de 1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etanona (4,4 g, 14 mmol) en metanol (80 ml) se hidrogenó en presencia de 5% P-T/C (443 mg) bajo presión de globo de hidrógeno durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (4,0 g, 100%). LCMS calculada para $C_{15}H_{14}ClFNO$ (M+H)⁺: m/z = 278,1; encontrado: 278,1.

Paso 2. 1-(6-Aceto-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)pirrolidina-2-ona

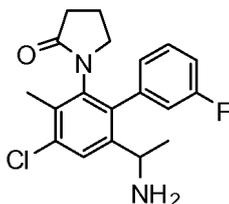
[0252]



[0253] A una mezcla de 1-(6-amino-4-cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (100 mg, 0,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (52,8 mg, 0,432 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió cloruro de 4-clorobutanoilo (0,044 ml, 0,40 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió *terc*-butóxido de potasio (1,0 M) en tetrahidrofurano (0,79 ml, 0,79 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con cloruro de amonio acuoso y extraído con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto (40 mg, 30%). LCMS calculada para $C_{19}H_{18}ClFNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 346,1; encontrado: 346,1.

Paso 3. 1-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]pirrolidina-2-ona

[0254]

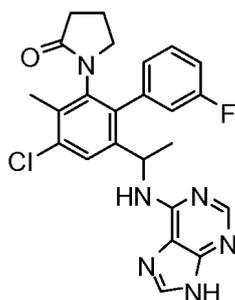


[0255] Una mezcla de 1-(6-aceto-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)pirrolidina-2-ona (40 mg, 0,1 mmol) y amonio

Se calentaron acetato (89 mg, 1,2 mmol) y cianoborohidruro de sodio (15 mg, 0,23 mmol) en metanol (0,4 ml) y acetonitrilo (0,4 ml) a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (34 mg, 80%). LCMS calculada para C₁₉H₁₈ClFNO (M-NH₂)⁺: m/z = 330,1; encontrado: 330,0.

Paso 4. 1-[4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo]pirrolidina-2-ona

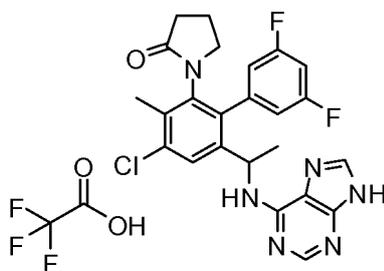
[0256]



[0257] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (21 mg, 0,11 mmol), 1-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]pirrolidina-2-ona (34 mg, 0,098 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,20 mmol) en alcohol isopropílico (0,4 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₄H₂₃ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 465,2; encontrado: 465,1.

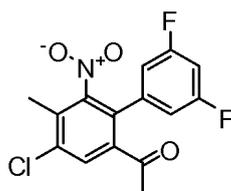
Ejemplo 6. 1-[4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo]pirrolidina-2-ona trifluoroacetato

[0258]



Paso 1 1-(4-cloro-3,5'-difluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etanona

[0259]

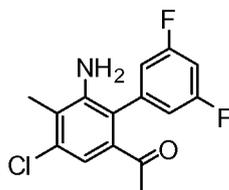


[0260] Una solución bifásica de 6-acetilo-4-trifluorometanosulfonato de cloro-3-metilo-2-nitrofenilo (9,6 g, 26 mmol) y (3,5-difluorofenilo)ácido borónico (5,0 g, 32 mmol) en tolueno (100 ml) y bicarbonato de sodio saturado en agua (100 mL) se burbujeó con N₂ para desgasificar. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,22 g, 1,06 mmol), la mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min. más y calentado a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de

etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en hexano, para dar el producto deseado. LCMS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 326,0$; encontrado: 326,0.

5 **Paso 2. 1-(6-amino-4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona**

[0261]



[0262] En un matraz se colocó una suspensión de hierro (1,50 g, 26,9 mmol) (< 10 μm) en etanol (22 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (0,374 ml, 2,24 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 h a 60°C. Se añadió una solución de cloruro de amonio 5,0 M en agua (3,86 mL, 19,3 mmol) seguido de una solución de 1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(hidroxiamino)-5-metilbifenilo-2-ilo]etanona (1,4 g, 4,5 mmol) en etanol (5,2 ml). La suspensión resultante se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se filtró y se evaporó *al vacío*. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante unos minutos. Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó *a vacío* para dar el producto deseado (0,95 g, 72%). LCMS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 296,1$; encontrado: 296,0.

25 **Paso 3. 1-(6-Aceto-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)pirrolidina-2-ona**

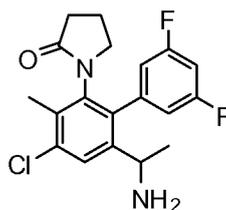
[0263]



[0264] A una mezcla de 1-(6-amino-4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (0,10 g, 0,34 mmol) y piridina (0,041 ml, 0,51 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió cloruro de 4-clorobutanoilo (0,042 ml, 0,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se detuvo con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se trató con *terc*-butóxido de potasio 1,0 M en tetrahydrofurano (0,84 ml, 0,84 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl ac., extraído con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (15 mg, 12%). LCMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 364,1$; encontrado: 364,1.

50 **Paso 4. 1-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]pirrolidina-2-ona**

[0265]



[0266] Una mezcla de 1-(6-aceto-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)pirrolidina-2-ona (0,015 g, 0,041 mmol), acetato de amonio (0,032 g, 0,41 mmol), cianoborohidruro de sodio 1,0 M en tetrahydrofurano (0,10 ml, 0,10 mmol) en metanol (0,1 ml) y acetonitrilo (0,1 ml) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar el producto deseado. LCMS calculada para

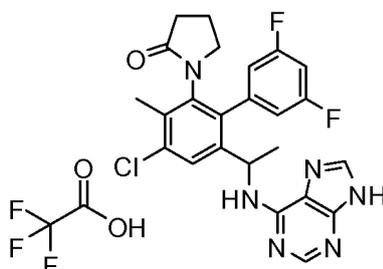
$C_{19}H_{17}ClF_2NO$ (M-NH₂)⁺: m/z = 348,1; encontrado: 348,0.

Paso 5. 1-[4-cloro-3,5'-difluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo]pirrolidina-2-ona trifluoroacetato

5 [0267]

10

15



20

[0268] Una mezcla de 1-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]pirrolidina-2-ona (0,014 g, 0,038 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,011 g, 0,058 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,013 ml, 0,077 mmol) en etanol (0,2 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se purificó en LCMS prep. (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min, para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculado para $C_{24}H_{22}ClF_2N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 483,1; encontrado: 483,1

25

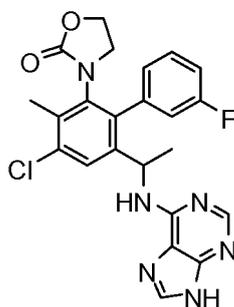
Ejemplo 7. 3-[4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo]-1,3-oxazolidina-2-ona

[0269]

30

35

40

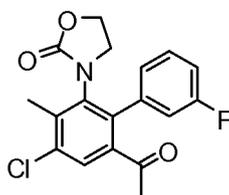


Paso 1. 3-(6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)-1,3-oxazolidina-2-ona

45 [0270]

50

55



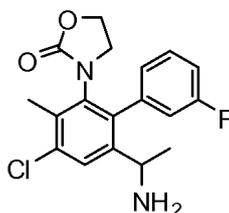
60

[0271] A una mezcla de 1-(6-amino-4-Se añadió cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (100 mg, 0,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (53 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) 2-cloroetilcloridocarbonato (0,041 ml) 0,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió *tert*-butóxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,79 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se apagó con cloruro de amonio acuoso, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El filtrado se aplicó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 60% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (14 mg, 10%). LCMS calculada para $C_{18}H_{16}ClFNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 348,1; encontrado: 348,0.

65 Paso 2. 3-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]-1,3-oxazolidina-2-ona

[0272]

5



10

[0273] Una mezcla de 3-(6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)-1,3-oxazolidina-2-ona (14 mg, 0,040 mmol) y acetato de amonio (31 mg, 0,40 mmol) y el cianoborohidruro de sodio (5 mg, 0,08 mmol) en metanol (0,1 mL) y acetonitrilo (0,1 mL) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se apaga con bicarbonato de sodio saturado y se extrae con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (10 mg, 70%). LCMS calculada para $C_{18}H_{16}ClFN_2$ (M-NH₂)⁺: m/z = 332,1; encontrado: 332,1.

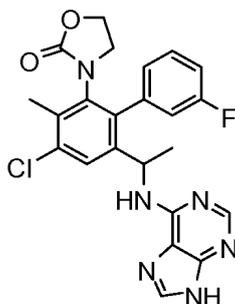
15

Paso 3. 3-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}-1,3-oxazolidina-2-ona

20

[0274]

25



30

35

[0275] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (6,3 mg, 0,032 mmol), 3-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]-1,3-oxazolidina-2-ona (10 mg, 0,03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,010 ml, 0,057 mmol) en alcohol isopropílico (0,1 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min, para dar el LCMS calculado para $C_{23}H_{21}ClFN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 467,1; encontrado: 467,1.

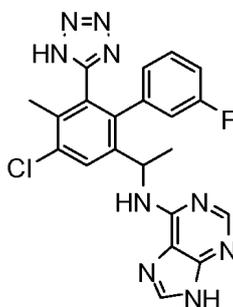
40

Ejemplo 8. *N*-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina

45

[0276]

50



55

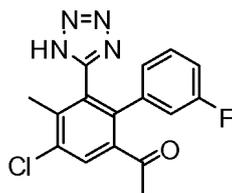
60

Paso 1. 1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etanona

[0277]

65

5

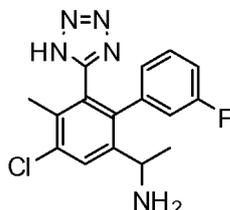


10 **[0278]** Una mezcla de 6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo (100 mg, 0,3 mmol), azidotrimetilsilano (0,092 mL, 0,69 mmol) y dibutiloxostannane (13 mg, 0,052 mmol) en tolueno (2,9 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (85 mg, 70%). LCMS calculada para $C_{16}H_{13}ClFN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 331,1; encontrado: 331,0.

15 **Paso 2.** 1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etanamina

[0279]

20



25

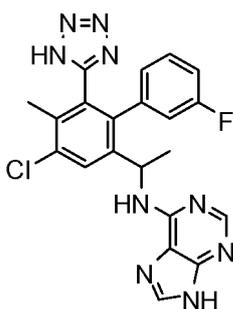
30 **[0280]** Una mezcla de 1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etanona (85 mg, 0,26 mmol), acetato de amonio (198 mg, 2,57 mmol) y sodio Se calentó cianoborohidruro (32 mg, 0,51 mmol) en metanol (0,9 ml) y acetonitrilo (0,9 ml) a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (45 mg, 53%). LCMS calculada para $C_{16}H_{13}ClFN_4$ (M-NH₂)⁺: m/z = 315,1; encontrado: 315,1.

35

Paso 3. N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina

[0281]

40



45

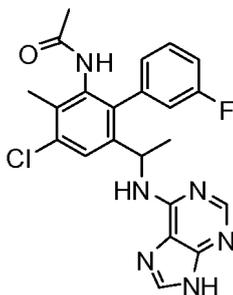
50

55

60 **[0282]** Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (30 mg, 0,15 mmol), 1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etanamina (45 mg, 0,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,047 ml, 0,27 mmol) en alcohol isopropílico (0,5 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{21}H_{18}ClFN_9$ (M+H)⁺: m/z = 450,1; encontrado: 450,1.

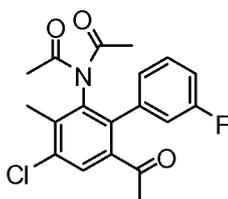
65 **Ejemplo 9.** N-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}acetamida

[0283]



Paso 1. *N*-acetilo-*N*-(6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)acetamida

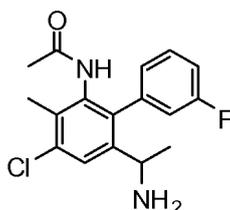
[0284]



[0285] A una mezcla de 1-(6-amino-4-cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (100 mg, 0,4 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,094 ml, 0,54 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,038 ml, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 60% de acetato de etilo en hexano, para dar los productos deseados (57 mg, 40%). LCMS calculada para $C_{19}H_{18}ClFNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 362,1; encontrado: 362,0.

Paso 2. *N*-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]acetamida

[0286]



[0287] Una mezcla de *N*-acetilo-*N*-(6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)acetamida (57 mg, 0,16 mmol), acetato de amonio (120 mg, 1,6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0,32 mmol) en metanol (0,6 ml) y acetonitrilo (0,6 ml) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculada para $C_{17}H_{19}ClFN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 321,1; encontrado: 321,0.

Paso 3. *N*-[4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo]acetamida

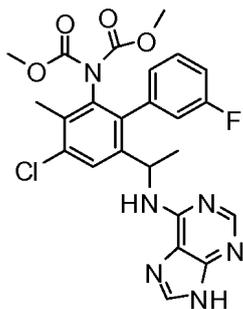
[0288]



[0289] Una mezcla de 6-bromo-9*H*-purina (22 mg, 0,11 mmol), *N*-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]acetamida (32 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,20 mmol) en alcohol isopropílico (0,4 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₂H₂₁ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 439,1; encontrado: 439,3.

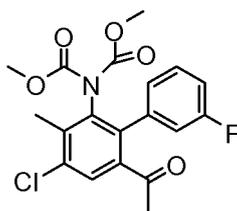
Ejemplo 10. Dimetilo {4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo} imidodicarbonato

[0290]



Paso 1. Dimetilo (6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)imidodicarbonato

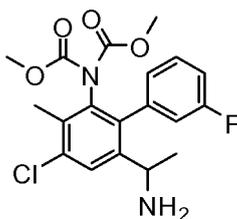
[0291]



[0292] A una mezcla de 1-(6-amino-4-cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (100 mg, 0,4 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,094 ml, 0,54 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (0,033 ml, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad catalítica de DMAP y otro equivalente de cloroformiato de metilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto bis-acilado (67 mg, 50%). LCMS calculada para C₁₉H₁₈ClFNO₅ (M+H)⁺: m/z = 394,1; encontrado: 394,1.

Paso 2. Dimetilo [6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]imidodicarbonato

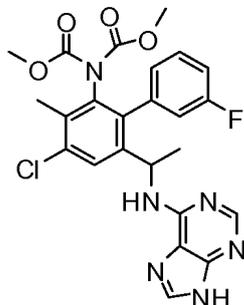
[0293]



[0294] Una mezcla de dimetilo (6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)imidodicarbonato (67 mg, 0,17 mmol), acetato de amonio (131 mg, 1,70 mmol) y cianoborohidruro de sodio (21 mg, 0,34 mmol) en metanol (0,6 ml) y acetonitrilo (0,6 ml) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (67 mg, 100%). LCMS calculada para C₁₉H₂₁ClFN₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 395,1; encontrado: 395,1.

Paso 3. Dimetilo {4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}imidodicarbonato

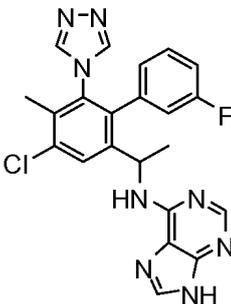
[0295]



[0296] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (36 mg, 0,18 mmol), dimetilo [6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]tercbutilo (66 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiltilamina (0,058 ml, 0,33 mmol) en alcohol isopropílico (0,6 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a un caudal de 30 ml/min) para dar el deseado. LCMS calculada para C₂₄H₂₃ClFN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 513,1; encontrado: 513,2.

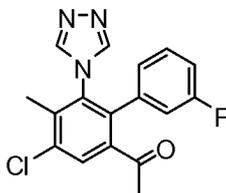
Ejemplo 11. *N*-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina

[0297]



Paso 1 1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etanona

[0298]

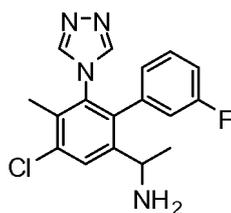


[0299] 1,2-Hidrazinedicarboxaldehído (0,095 g, 1,1 mmol) y luego, gota a gota, clorotrimetilsilano (0,69 ml, 5,4 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) se añadieron a una suspensión de 1-(6-amino-4-cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (0,10 g, 0,36 mmol) en piridina (2 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La evaporación a presión reducida del disolvente produjo un sólido que se trató con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, luego 0 a 10% de metanol en diclorometano, para dar el producto deseado (44 mg, 37%). LCMS calculada para C₁₇H₁₄ClFN₃O (M+H)⁺: m/z = 330,1; encontrado: 330,0.

Paso 2. 1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etanamina

[0300]

5



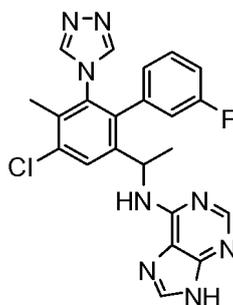
10 **[0301]** Una mezcla de 1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etanona (44 mg, 0,13 mmol), acetato de amonio (103 mg, 1,33 mmol) y cianoborohidruro de sodio (17 mg, 0,27 mmol) en metanol (0,5 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el

15 siguiente paso (15 mg, 34%). LCMS calculada para $C_{17}H_{17}ClFN_4$ (M+H)⁺: m/z = 331,1; encontrado: 331,1.

Paso 3. *N*-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina

20 **[0302]**

25



30

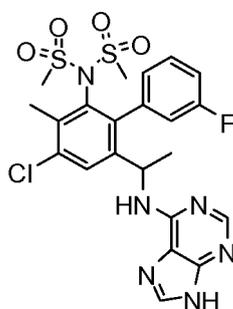
35 **[0303]** Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (10 mg, 0,050 mmol), 1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etanamina (15 mg, 0,045 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,016 ml, 0,091 mmol) en alcohol isopropílico (0,2 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{22}H_{19}ClFN_8$ (M+H)⁺: m/z = 449,1; encontrado: 449,1.

40

Ejemplo 12. *N*-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9Hpurina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}-*N*-(metilsulfonilo)metanosulfonamida

45 **[0304]**

50

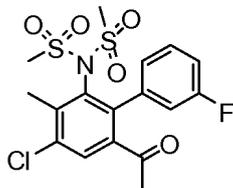


55

60 Paso 1. *N*-(6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)-*N*-(metilsulfonilo)metanosulfonamida

[0305]

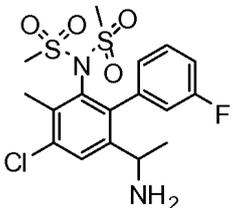
65



[0306] A una mezcla de 1-(6-amino-4-cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (50 mg, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (33 mg, 0,27 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,017 ml, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (25 mg, 30%). LCMS calculada para $C_{17}H_{18}ClFNO_5S_2$ (M+H)⁺: m/z = 434,0; encontrado: 434,1.

Paso 2. N-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]-N-(metilsulfonilo)metanosulfonamida

[0307]

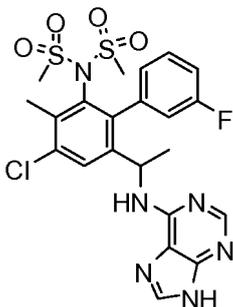


[0308] Una mezcla de *N*-(6-acetilo-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo)-*N*-(metilsulfonilo)metanosulfonamida (25 mg, 0,058 mmol), acetato de amonio (44 mg, 0,58 mmol) y cianoborohidruro de sodio (7 mg, 0,12 mmol) en metanol (0,2 mL) y acetonitrilo (0,2 mL) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (21 mg, 84%). LCMS calculada para $C_{17}H_{18}ClFNO_4S_2$ (M-NH₂)⁺: m/z = 418,0; encontrado: 418,0.

Paso 3. N-[4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo]-N-(metilsulfonilo)metanosulfonamida

N-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}-*N*-(metilsulfonilo)metanosulfonamida

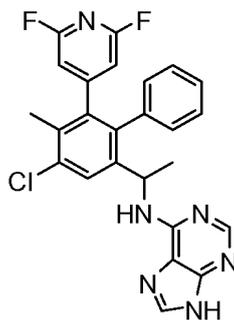
[0309]



[0310] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (10 mg, 0,053 mmol), *N*-[6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3'-fluoro-3-metilbifenilo-2-ilo]-*N*-(metilsulfonilo)metanosulfonamida (21 mg, 0,048 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,017 mL, 0,096 mmol) en alcohol isopropílico (0,2 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{22}H_{23}ClFN_6O_4S_2$ (M+H)⁺: m/z = 553,1; encontrado: 553,1.

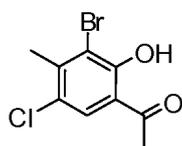
Ejemplo 13. N-[1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo]-9H-purina-6-amina

[0311]



Paso 1. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona

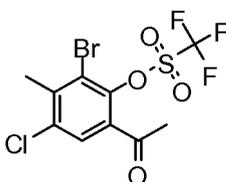
[0312]



[0313]] A una solución agitada de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (10 g, 54 mmol, de Aldrich) en ácido acético (100 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (12 g, 65 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se filtró para eliminar la succinimida insoluble. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron a sequedad a presión reducida. El producto bruto se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y hexano (11,4 g, 80%).

Paso 2. 6-Aceto-2-bromo-4-cloro-3-metilfenilo trifluorometanosulfonato

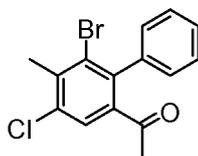
[0314]



[0315] A una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (11 g, 40 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se añadió trietilamina (17 ml, 120 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (10 ml, 60 mmol) a -78°C. La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que la mezcla se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 30% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (13,6 g, 86%). LCMS calculada para C₁₀H₈BrClF₃O₄S (M+H)⁺: m/z = 394,9; encontrado: 394,9.

Paso 3. 1-(6-Bromo-4-cloro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona

[0316]



[0317] Una solución bifásica de trifluorometanosulfonato de 6-aceto-2-bromo-4-cloro-3-metilfenilo (3,3 g, 8,3 mmol) se y ácido fenilborónico (1,2 g, 10 mmol) en tolueno (30 ml) y bicarbonato de sodio saturado en agua (30 ml) se

burbujeó con N₂ para desgasificar. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,385 g, 0,333 mmol), la mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min. más y calentado a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-20% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (2,5 g, 93%). LCMS calculada para C₁₅H₁₃BrClO (M+H)⁺: m/z = 323,0; encontrado: 323,0.

Paso 4. 1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etanona

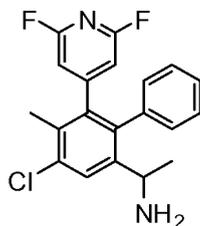
[0318]



[0319] Una solución bifásica de 1-(6-bromo-4-cloro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (0,20 g, 0,62 mmol) y (2,6-difluoropiridina-4-ilo)ácido borónico (0,12 g, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y 10% de Na₂CO₃ en agua (0,98 ml, 0,93 se burbujeó mmol)) con N₂ para desgasificar. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0,025 mmol) la mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min. y se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (60 mg, 30%). LCMS calculada para C₂₀H₁₅ClF₂NO (M+H)⁺: m/z = 358,1; encontrado: 358,0.

Paso 5. 1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etanamina

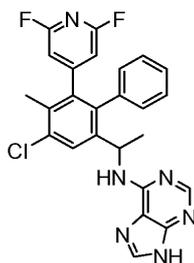
[0320]



[0321] Una mezcla de 1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etanona (60 mg, 0,2 mmol), acetato de amonio (130 mg, 1,7 mmol) y cianoborohidruro de sodio (21 mg, 0,34 mmol) en metanol (0,6 ml) y acetonitrilo (0,6 ml) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (60 mg, 100%). LCMS calculada para C₂₀H₁₅ClF₂N (M-NH₂)⁺: m/z = 342,1; encontrado: 342,1.

Paso 5. N-{1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina

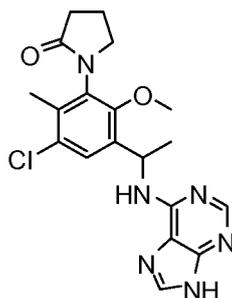
[0322]



[0323] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (36 mg, 0,18 mmol), 1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etanamina (60 mg, 0,17 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmol) en alcohol isopropílico (0,6 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₅H₂₀ClF₂N₆(M+H)⁺: m/z = 477,1; encontrado: 477,1.

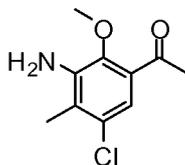
Ejemplo 18. 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}pirrolidina-2-ona

[0324]



Paso 1 1-(3-amino-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona

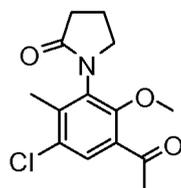
[0325]



[0326] 1-(5-Cloro-2-se hidrogenó metoxi-4-metilo-3-nitrofenilo)etanona (5,0 g, 20 mmol) en 100 ml de metanol en presencia de 0,5 g de Pt/C al 10%, bajo una presión de globo de hidrógeno durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio y luego se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (4,4 g, 100%). LCMS calculada para C₁₀H₁₃ClNO₂ (M+H)⁺: m/z = 214,1; encontrado: 214,1.

Paso 2. 1-(3-Aceto-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)pirrolidina-2-ona

[0327]

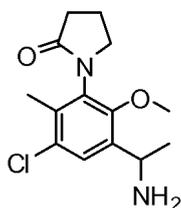


[0328] A una mezcla de 1-(3-amino-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (100 mg, 0,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (69 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió cloruro de 4-clorobutanoilo (0,058 ml, 0,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió *tert*-butóxido de potasio 1,0 M en tetrahidrofurano (1,03 ml, 1,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con cloruro de amonio acuoso y extraído con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto (20 mg, 20%). LCMS calculada para C₁₄H₁₇ClNO₃ (M+H)⁺: m/z = 282,1; encontrado: 282,1.

Paso 3. 1-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]pirrolidina-2-ona

[0329]

5



10

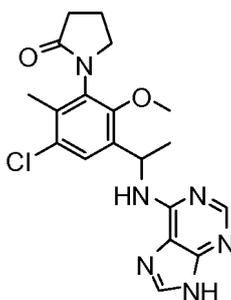
[0330] Una mezcla de 1-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)pirrolidina-2-ona (20 mg, 0,07 mmol), acetato de amonio (55 mg, 0,71 mmol) y sodio se calentó cianoborohidruro (9,0 mg, 0,14 mmol) en metanol (0,2 ml) y acetonitrilo (0,2 ml) a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (11 mg, 50%). LCMS calculada para $C_{14}H_{20}ClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 283,1; encontrado: 283,1.

15

20 *Paso 4. 1-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]pirrolidina-2-ona*

[0331]

25



30

35

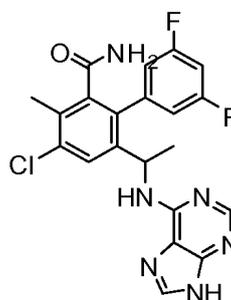
[0332] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (8,5 mg, 0,043 mmol), 1-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]pirrolidina-2-ona (11 mg, 0,039 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,014 ml, 0,078 mmol) en alcohol isopropílico (0,1 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{19}H_{22}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 401,1; encontrado: 401,1.

40

45 **Ejemplo 19. 4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carboxamida**

[0333]

50

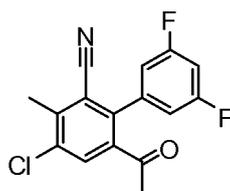


55

60 *Paso 1. 6-acetilo-4-cloro-3,5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo*

[0334]

5



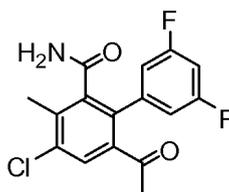
10 **[0335]** Una solución bifásica de 6-acetilo-4-cloro-2-ciano-3-metilfenilo trifluorometanosulfonato (4,5 g, 13 mmol) y ácido (3,5-difluorofenilo)ácido borónico (2,5 g, 16 mmol) en tolueno (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado en agua (50 ml) se burbujeó con N₂ para desgasificar. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,61 g, 0,53 mmol), la mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min. y luego se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (1,94 g, 48%). LCMS calculada para C₁₆H₁₁ClF₂NO (M+H)⁺: m/z = 306,0; encontrado: 306,0.

20

Paso 2. 6-acetilo-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida

[0336]

25



30

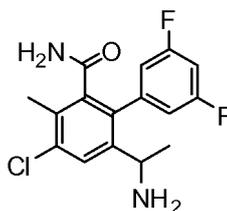
35 **[0337]** Una mezcla de 6-acetilo-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo (0,20 g, 0,65 mmol) e hidróxido de potasio (0,074 g, 1,3 mmol) en etanol (0,9 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se acidificó con 1N HCL y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad a presión reducida. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 80% de acetato de etilo en hexano, para producir el producto deseado (61 mg, 29%). LCMS calculada para C₁₆H₁₃ClF₂NO₂ (M+H)⁺: m/z = 324,1; encontrado: 324,0.

40

Paso 3. 6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida

[0338]

45



50

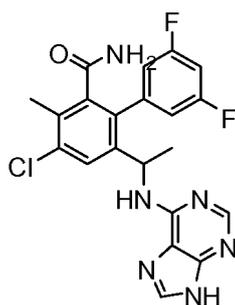
55 **[0339]** Una mezcla de 6-acetilo-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida (61 mg, 0,19 mmol), acetato de amonio (150 mg, 1,9 mmol) y cianoborohidruro de sodio (24 mg, 0,38 mmol) en metanol (0,7 ml) y acetonitrilo (0,7 ml) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (61 mg, 99%). LCMS calculada para C₁₆H₁₃ClF₂NO (M-NH₂)⁺: m/z = 308,1; encontrado: 308,0.

60

Paso 4. 4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carboxamida

[0340]

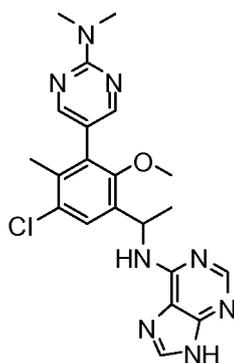
65



[0341] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (41 mg, 0,21 mmol), 6-(1-aminoetilo)-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilfenilo-2-carboxamida (61 mg, 0,19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,065 mL, 0,38 mmol) en alcohol isopropílico (0,7 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₁H₁₈ClF₂N₆O (M+H)⁺: m/z = 443,1; encontrado: 443,1.

Ejemplo 20. N-(1-{5-cloro-3-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-2-metoxi-4-metilfenilo}etilo)-9H-purina-6-amina

[0342]



Paso 1. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona

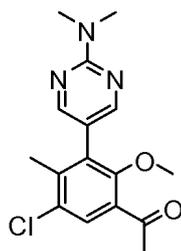
[0343]



[0344] Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (10 g, 38 mmol), sulfato de dimetilo (4,3 ml, 46 mmol) y carbonato potásico (11 g, 76 mmol) en acetona (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de la evaporación a sequedad, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 20% de acetato de etilo en hexano, para producir el producto deseado (8,8 g, 84%). LCMS calculada para C₁₀H₁₁BrClO₂ (M+H)⁺: m/z = 277,0; encontrado: 277,0.

Paso 2. 1-{5-cloro-3-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-2-metoxi-4-metilfenilo}etanona

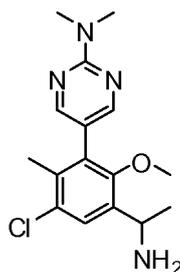
[0345]



[0346] Una solución bifásica de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (0,10 g, 0,36 mmol) y *N,N*-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)pirimidina-2-amina (0,11 g, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y carbonato de sodio al 10% en agua (0,57 ml, 0,54 mmol) se burbujeó con N_2 para desgasificar. Después de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (17 mg, 0,014 mmol) se añadió, la mezcla se burbujeó con N_2 durante 5 min. y se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (60 mg, 50%). LCMS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 320,1$; encontrado: 320,1.

*Paso 3. 5-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpirimidina-2-amina*

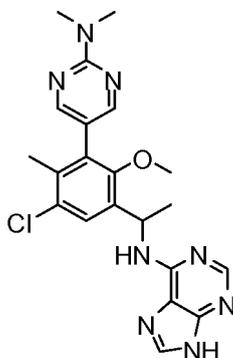
[0347]



[0348] Una mezcla de 1-[5-cloro-3-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-2-metoxi-4-metilfenilo]etanona (60 mg, 0,2 mmol), acetato de amonio (150 mg, 1,9 mmol) y cianoborohidruro de sodio (24 mg, 0,38 mmol) en metanol (0,7 ml) y acetonitrilo (0,7 ml) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso (60 mg, 100%). LCMS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 321,1$; encontrado: 321,1.

Paso 4. N-(1-[5-cloro-3-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo)-9H-purina-6-amina

[0349]

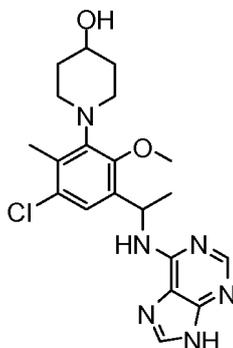


[0350] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (41 mg, 0,20 mmol), 5-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpirimidina-2-amina (60 mg, 0,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,065 mL, 0,37 mmol) en alcohol isopropílico (0,7 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al

0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{21}H_{24}ClN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 439,2; encontrado: 439,1. ¹H RMN (DMSO- *d* 6, 400 MHz) δ 12,91 (1H, br s), 8,29 (2H, s), 8,20 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,61 (1H, s), 5,73 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,16 (6H, s), 2,06 (3H, s), 1,47 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

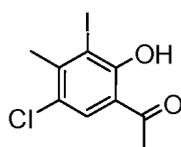
5 **Ejemplo 60. 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piperidina-4-ol**

[0351]



Paso 1. 1-(5-cloro-2-hidroxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona

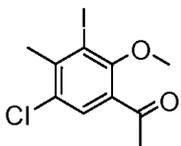
[0352]



[0353] A una solución agitada de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (20 g, 110 mmol) en ácido acético (200 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (29 g, 130 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se separó por filtración de succinimida insoluble y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El producto bruto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y hexano (25,8 mg, 77%). LCMS calculada para $C_9H_9ClIO_2$ (M+H)⁺: m/z = 311,0; encontrado: 311,0.

Paso 2. 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona

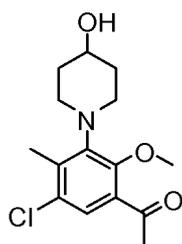
[0354]



[0355] Una mezcla de 1-(5-cloro-2-hidroxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (10 g, 32 mmol), sulfato de dimetilo (3,7 ml, 39 mmol) y carbonato potásico (8,9 g, 64 mmol) en acetona (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de la evaporación a sequedad, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 20% de acetato de etilo en hexano, para producir el producto deseado (8,99 g, 86%). LCMS calculada para $C_{10}H_{11}ClIO_2$ (M+H)⁺: m/z = 324,9; encontrado: 324,9.

Paso 3. 1-[5-cloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etanona

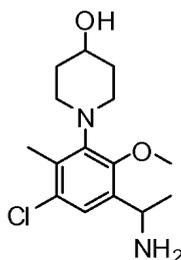
[0356]



[0357] A una mezcla de 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (150 mg, 0,46 mmol) y 4-hidroxipiperidina (56 mg, 0,56 mmol) en alcohol isopropílico (1 ml) se añadió 1,2-etanodiol (0,052 ml, 0,92 mmol), fosfato de potasio (200 mg, 0,93 mmol) y yoduro de cobre (i) (5 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos, para dar el producto deseado (15 mg, 11%). LCMS calculada para $C_{15}H_{21}ClNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 298,1; encontrado: 298,0.

Paso 4. 1-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piperidina-4-ol

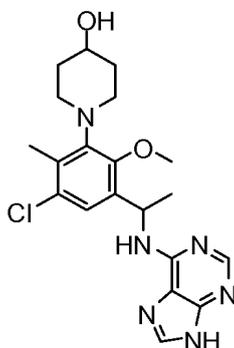
[0358]



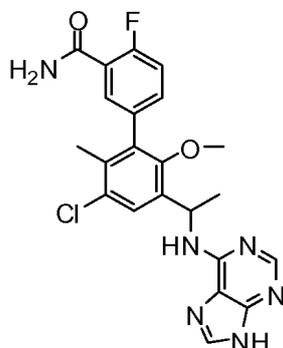
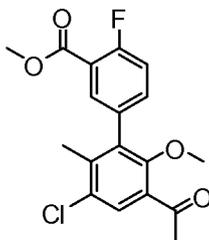
[0359] Una mezcla de 1-[5-cloro-3-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etanona (15 mg, 0,050 mmol), acetato de amonio (39 mg, 0,50 mmol) y cianoborohidruro de sodio (6 mg, 0,1 mmol) en metanol (0,2 mL) y el acetonitrilo (0,2 mL) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso (7 mg, 50%). LCMS calculada para $C_{15}H_{24}ClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 299,1; encontrado: 299,1.

Paso 5. 1-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]piperidina-4-ol

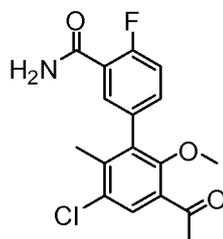
[0360]



[0361] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (5 mg, 0,03 mmol), 1-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piperidina-4-ol (7 mg, 0,02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0082 mL, 0,047 mmol) en alcohol isopropílico (0,1 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{20}H_{26}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 417,2; encontrado: 417,1.

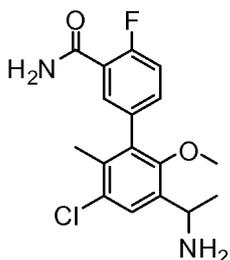
Ejemplo 61. 3'-cloro-4-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida**[0362]***Paso 1 Metilo 3'-acetilo-5'-cloro-4-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-3-carboxilato***[0363]**

[0364] Una solución bifásica de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (0,800 g, 2,88 mmol) y [4-fluoro-3-(metoxicarbonilo)fenilo]ácido borónico (0,684 g, 3,45 mmol) en 1,4-dioxano (9,3 mL) y 10% de carbonato de sodio en agua (4,58 ml, 4,32 mmol) se burbujeó con N₂ para desgasificar. Después de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (133 mg, 0,115 mmol) se añadió, la mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min. y se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a producto bruto. LCMS calculada para C₁₈H₁₇ClFO₄ (M+H)⁺: m/z = 351,1; encontrado: 351,1.

*Paso 2. 3'-acetilo-5'-cloro-4-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-3-carboxamida***[0365]**

[0366] Una mezcla de metilo 3'-acetilo-5'-cloro-4-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-3-carboxilato (50 mg, 0,1 mmol) y 7,0 M de amoníaco en metanol (2,0 mL, 14 mmol) se calentó a 90°C en un tubo sellado durante la noche. Después de evaporar la mezcla hasta sequedad, el residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculada para C₁₇H₁₆ClFNO₃ (M+H)⁺: m/z = 336,1; encontrado: 336,0.

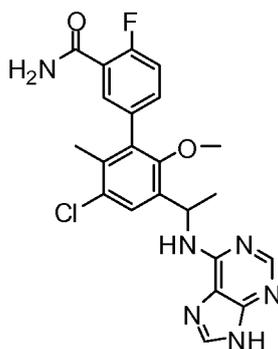
*Paso 3. 3'-(1-aminoetilo)-5'-cloro-4-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-3-carboxamida***[0367]**



[0368] Una mezcla de 3'-acetil-5'-cloro-4-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-3-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol), acetato de amonio (115 mg, 1,49 mmol) y cianoborohidruro de sodio (19 mg, 0,30 mmol) en metanol (0,5 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso (36 mg, 70%). LCMS calculada para C₁₇H₁₆ClFNO₂ (M-NH₂)⁺: m/z = 320,1; encontrado: 320,1.

Paso 4. 3'-cloro-4-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida

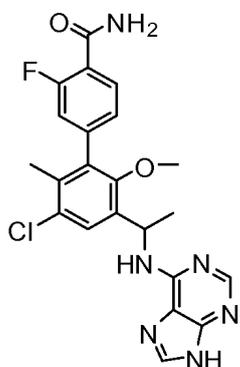
[0369]



[0370] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (23 mg, 0,12 mmol), 3'-(1-aminoetilo)-5'-cloro-4-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-3-carboxamida (36 mg, 0,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,21 mmol) en alcohol isopropílico (0,4 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₂H₂₁ClFN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 455,1; encontrado: 455,1.

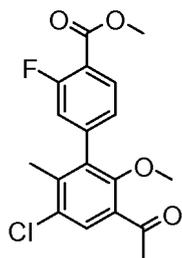
Ejemplo 62. 3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida

[0371]



Paso 1. Metilo 3'-acetil-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-carboxilato

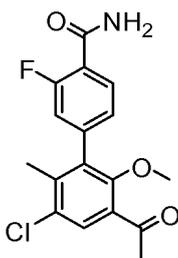
[0372]



[0373] Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (1,0 g, 3,6 mmol) y [3-fluoro-4-(metoxycarbonilo)fenilo]ácido borónico (0,85 g, 4,3 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y carbonato de sodio al 10% en agua (5,73 ml, 5,40 mmol) se burbujeó con N₂ para desgasificar. Después de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (166 mg, 0,144 mmol) se añadió, la mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min. más y calentado a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto.

Paso 2. 3'-Acetilo-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-carboxamida

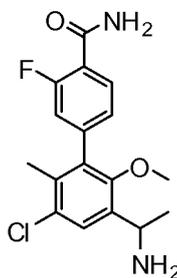
[0374]



[0375] Una mezcla de metilo 3'-acetilo-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-carboxilato (25 mg, 0,071 mmol) y el amoniaco 7,0 M en metanol (2,0 mL, 14 mmol) se calentó a 90°C en un tubo sellado durante la noche. Después de evaporar la mezcla hasta sequedad, el residuo se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3. 3'-(1-aminoetilo)-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-carboxamida

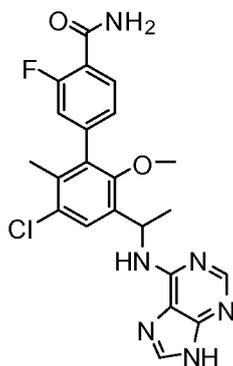
[0376]



[0377] Una mezcla de 3'-acetilo-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-carboxamida (25 mg, 0,074 mmol), acetato de amonio (57 mg, 0,74 mmol) y cianoborohidruro de sodio (9 mg, 0,15 mmol) en metanol (0,3 ml) y acetonitrilo (0,3 ml) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso (20 mg, 80%). LCMS calculada para C₁₇H₁₆ClFNO₂ (M-NH₂)⁺: m/z = 320,1; encontrado: 320,1.

Paso 4. 3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida

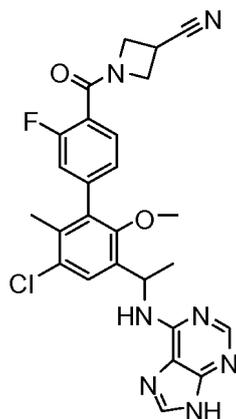
[0378]



[0379] Una mezcla de 6-bromo-9*H*-purina (13 mg, 0,065 mmol), 3'-(1-aminoetilo)-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-carboxamida (20 mg, 0,06 mmol) y *N, N*-diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmol) en alcohol isopropílico (0,2 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₂H₂₁ClFN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 455,1; encontrado: 455,0.

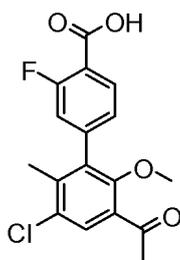
Ejemplo 63. 1-({3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}carbonilo)acetidina-3-carbonitrilo

[0380]



Paso 1. 3'-Acetilo-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-ácido carboxílico

[0381]

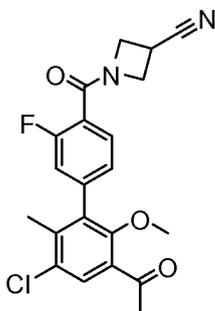


[0382] Una mezcla de metilo 3'-acetilo-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-carboxilato (1,2 g, 3,4 mmol) y 3,75 M de hidróxido de sodio en agua (10 ml, 38 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (704 mg, 61%). LCMS calculada para C₁₇H₁₅ClFO₄ (M+H)⁺: m/z =

337,1; encontrado: 337,1.

Paso 2. 1-[(3'-Acetilo-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-ilo)carbonilo]acetidina-3-carbonitrilo

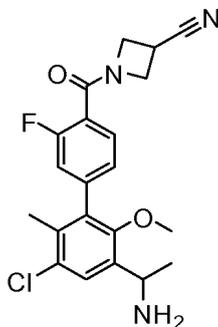
5 [0383]



10
15
20
25
[0384] A una solución de 3'-acetilo-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-ácido carboxílico (70 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de acetidina-3-carbonitrilo (30 mg, 0,25 mmol) y se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,11 g, 0,25 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,42 ml) *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 60% de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado (25 mg, 30% en 3 pasos). LCMS calculada para $C_{21}H_{19}ClFN_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 401,1; encontrado: 401,1.

30 Paso 3. 1-[(3'-(1-aminoetilo)-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-ilo)carbonilo]acetidina-3-carbonitrilo

35 [0385]



40
45
50
[0386] Una mezcla de 1-[(3'-acetilo-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-ilo)carbonilo]acetidina-3-carbonitrilo (25 mg, 0,062 mmol), acetato de amonio (48 mg, 0,62 mmol) y cianoborohidruro de sodio (8 mg, 0,1 mmol) en metanol (0,2 mL) y acetonitrilo (0,2 mL) se calentó a 65°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso (21 mg, 84%). LCMS calculada para $C_{21}H_{19}ClFN_2O_2$ (M-NH₂)⁺: m/z = 385,1; encontrado: 385,1.

55 Paso 4. 1-[(3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo)carbonilo]acetidina-3-carbonitrilo

60 [0387]

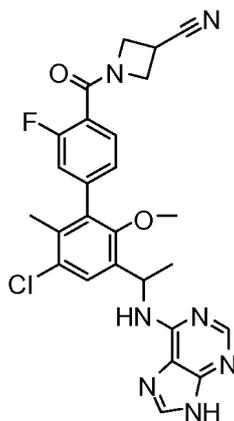
65

65

5

10

15



20

[0388] Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (11 mg, 0,057 mmol), 1-[[3'-(1-aminoetilo)-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-ilo]carbonilo]acetidina-3-carbonitrilo (21 mg, 0,052 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,018 mL, 0,10 mmol) en alcohol isopropílico (0,2 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y la mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₆H₂₄ClFN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 520,2; encontrado: 520,1.

25

Ejemplo 71. n-{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilsoxazol-4-ilo)-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina trifluoroacetato

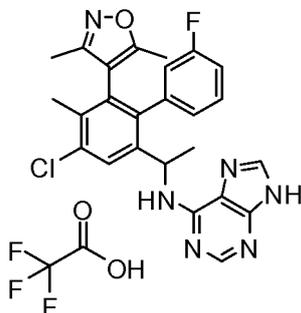
30

[0389]

35

40

45

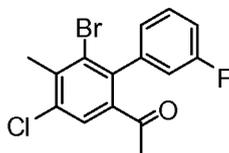


Paso 1. 1-(6-bromo-4-cloro (3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona

50

[0390]

55



60

[0391] A una solución de hidrogenocarbonato de sodio (0,21 g, 2,5 mmol) en agua (5 ml) se le añadió una solución de 6-acetilo-2-bromo-4-cloro-3-metilfenilo trifluorometanosulfonato (0,50 g, 1,3 mmol) en tolueno (5 ml) seguido de (3-fluorofenilo)ácido borónico (0,21 g, 1,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg, 0,065 mmol). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min y después se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,40 g, 93%). LCMS calculada para C₁₅H₁₂BrClFO (M+H)⁺: m/z = 341,0; encontrado: 341,0.

65

Paso 2. 1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilsoxazol-4-ilo)-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etanona

68

[0392]

5

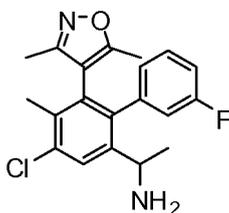


10 **[0393]** A una solución de hidrogenocarbonato de sodio (49 mg, 0,58 mmol) en agua (1 ml) se añadió una solución de 1-(6-bromo-4-cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (0,10 g, 0,29 mmol) en tolueno (1 ml) seguido de 3,5-dimetilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo) isoxazol (78 mg, 0,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (17 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 min y después se calentó a 80°C durante la noche. La capa orgánica se concentró y se sometió a evaporación instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con 0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (40 mg, 38%). LCMS calculada para C₂₀H₁₈ClFNO₂ (M+H)⁺: m/z = 358,1; encontrado: 358,1.

Paso 3. 1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etanamina

20 **[0394]**

25



30

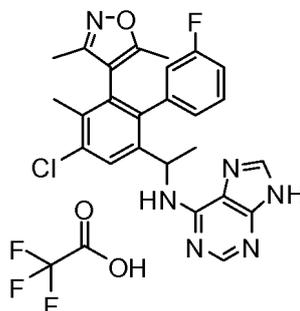
35 **[0395]** Una mezcla de 1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etanona (40 mg, 0,11 mmol), acetato de amonio (86 mg, 1,1 mmol) y cianoborohidruro de sodio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,28 mL, 0,28 mmol) en metanol (0,6 mL) y acetonitrilo (0,6 mL) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (35 mg, 87%). LCMS calculada para C₂₀H₂₁ClFN₂O (M+H)⁺: m/z = 359,1; encontrado: 359,1.

Paso 4. N-{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina trifluoroacetato de

40

[0396]

45



50

55

60 **[0397]** Una mezcla de 1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etanamina (35 mg, 0,098 mmol), 6-bromo-9H-purina (29 mg, 0,15 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,20 mmol) en etanol (0,7 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. El residuo se concentró y se purificó en LCMS prep. (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₅H₂₃ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 477,2; encontrado: 477,1.

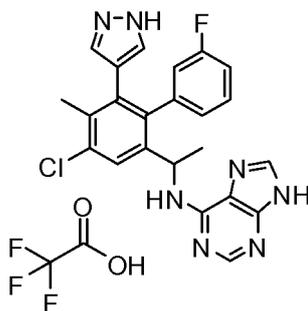
Ejemplo 72. N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina trifluoroacetato

65

[0398]

5

10



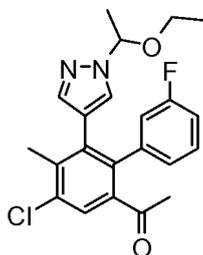
15

Paso 1 1-(4-cloro-6-[1-(1-etoxietilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona

[0399]

20

25



30

35

[0400] A una solución de hidrogenocarbonato de sodio (0,049 g, 0,58 mmol) en agua (1 ml) se le añadió una solución de 1-(6-bromo-4-cloro-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (0,10 g, 0,29 mmol) en tolueno (1 ml) seguido de 1-(1-etoxietilo)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol (0,093 g, 0,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,017 g, 0,015 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con N₂ durante 5 min y después se calentó a 80°C durante un fin de semana. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (37 mg, 32%). LCMS calculada para C₂₂H₂₃ClFN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 401,1; encontrado: 401,1.

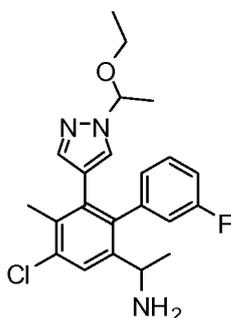
Paso 2. 1-(4-cloro-6-[1-(1-etoxietilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanamina

40

[0401]

45

50



55

60

[0402] Una mezcla de 1-(4-cloro-6-[1-(1-etoxietilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (37 mg, 0,092 mmol), acetato de amonio (71 mg, 0,92 mmol) y cianoborohidruro de sodio 1,0 M en tetrahydrofurano (0,23 ml, 0,23 mmol) en metanol (0,5 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas combinadas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (35 mg). LCMS calculada para C₂₂H₂₆ClFN₃O (M+H)⁺: m/z = 402,2; encontrado: 402,2.

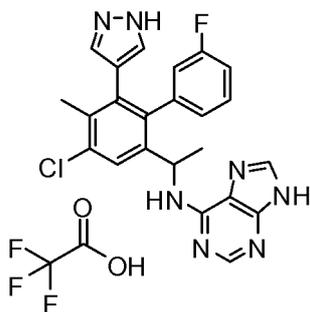
Paso 3. N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina trifluoroacetato

65

[0403]

5

10



15

20

[0404] Una mezcla de 1-(4-cloro-6-[1-(1-etoxietilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanamina (35 mg, 0,087 mmol), 6-bromo-9H-purina (26 mg, 0,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,17 mmol) en etanol (0,6 ml) se calentó a 100°C durante la noche. El residuo se concentró y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (0,50 ml, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó en LCMS prep. (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{20}ClFN_7(M+H)^+$: $m/z = 448,1$; encontrado: 448,1.

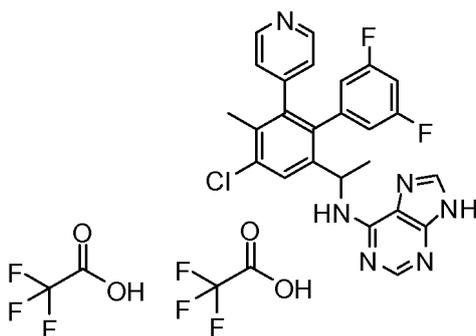
Ejemplo 76. N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

25

[0405]

30

35



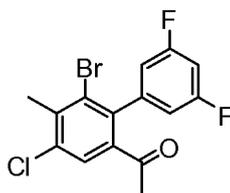
40

Paso 1 1-(6-bromo-4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona

[0406]

45

50



55

60

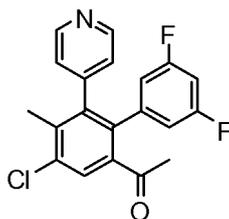
[0407] A una solución de hidrógenocarbonato de sodio (2,8 g, 34 mmol) en agua (70 ml) se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de 6-acetilo-2-bromo-4-cloro-3-metilfenilo (6,7 g, 17 mmol) en tolueno (70 ml) seguido de (3,5-difluorofenilo)ácido borónico (2,9 g, 19 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,98 g, 0,85 mmol). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 5 min y después se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron y purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-15% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (5,6 g). LCMS calculada para $C_{15}H_{11}BrClF_2O(M+H)^+$: $m/z = 359,0$; encontrado: 359,0.

Paso 2. 1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etanona

[0408]

65

5

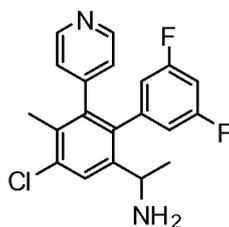


10 **[0409]** A una solución de hidrogenocarbonato de sodio (0,093 g, 1,1 mmol) en agua (2 ml) se añadió una solución de 1-(6-bromo-4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (0,20 g, 0,56 mmol) en tolueno (2 ml) seguido de ácido 4-piridinilborónico (0,082 g, 0,67 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,033 g, 0,029 mmol). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min y después se calentó a 80°C durante la noche. La capa orgánica se concentró y se sometió a evaporación instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con 0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (13 mg, 6,5%). LCMS calculada para C₂₀H₁₅ClF₂NO (M+H)⁺: m/z = 358,1; encontrado: 358,1.

Paso 3. 1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etanamina

20 **[0410]**

25



30

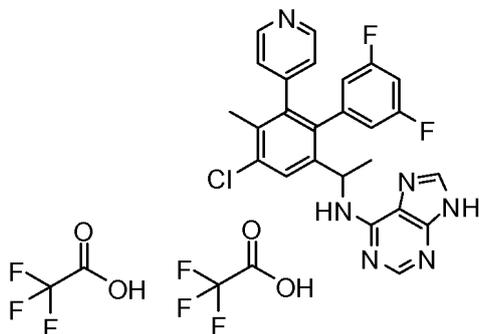
35 **[0411]** Una mezcla de 1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etanona (0,013 g, 0,036 mmol), acetato de amonio (0,028 g, 0,36 mmol) y cianoborohidruro de sodio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,091 ml, 0,091 mmol) en metanol (0,1 ml) y acetonitrilo (0,1 ml) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₂ (M+H)⁺: m/z = 359,1; encontrado: 359,1.

Paso 4. N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

40 **[0412]**

45

50

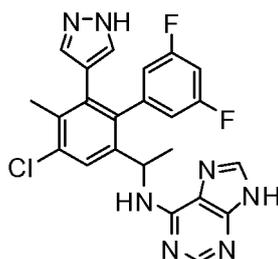


55

60 **[0413]** Una mezcla de 1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etanamina (0,013 g, 0,036 mmol), 6 bromo-9H-purina (0,011 g, 0,054 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,013 ml, 0,072 mmol) en etanol (0,3 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se purificó en LCMS prep. (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₅H₂₀ClF₂N₆(M+H)⁺: m/z = 477,1; encontrado: 477,1.

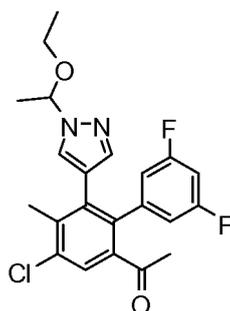
Ejemplo 106. N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina

65 **[0414]**



Paso 1. 1-(4-cloro-6-[1-(1-etoxyetilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona

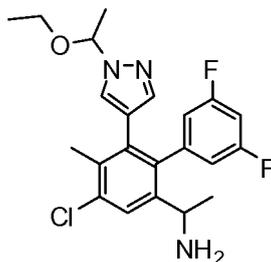
[0415]



[0416] A una solución de hidrogenocarbonato de sodio (0,093 g, 1,1 mmol) en agua (2 ml) se le añadió una solución de 1-(6-bromo-4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (0,20 g, 0,56 mmol) en tolueno (2 ml) seguido de 1-(1-etoxyetilo)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol (0,18 g, 0,67 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,064 g, 0,056 mmol). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min y después se calentó a 90°C durante la noche. La capa orgánica se concentró y se sometió a evaporación instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (94 mg, 40%). LCMS calculada para C₂₂H₂₂ClF₂N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 419,1; encontrado: 419,1.

Paso 2. 1-(4-cloro-6-[1-(1-etoxyetilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanamina

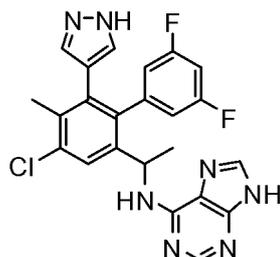
[0417]



[0418] Una mezcla de 1-(4-cloro-6-[1-(1-etoxyetilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo)etanona (0,094 g, 0,22 mmol), acetato de amonio (0,17 g, 2,2 mmol) y cianoborohidruro de sodio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,56 mL, 0,56 mmol) en metanol (0,6 mL) y acetonitrilo (0,6 mL) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₂H₂₅ClF₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 420,2; encontrado: 420,1.

Paso 3. N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina

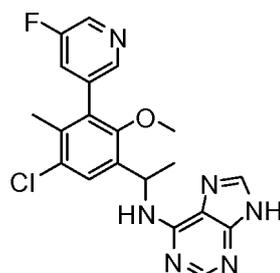
[0419]



[0420] Una mezcla de 1-{4-cloro-6-[1-(1-etoxietilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo}etanamina (0,074 g, 0,18 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,053 g, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletamina (0,061 ml, 0,35 mmol) en etanol (0,6 ml) se calentó a 100°C durante la noche. El residuo se concentró y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (1,0 ml, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó en LCMS prep. (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{23}H_{19}ClF_2N_7(M+H)^+$: $m/z = 466,1$; encontrado: 466,1.

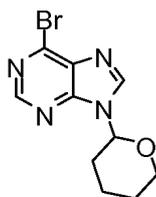
Ejemplo 108. *N*-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina

[0421]



Paso 1. 6-Bromo-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina

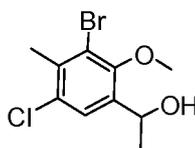
[0422]



[0423] Una solución de 6-bromo-9H-purina (5,0 g, 25 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico El monohidrato (0,48 g, 2,5 mmol) en cloroformo (100 ml) se enfrió a 0°C, se trató con dihidropirano (3,4 ml, 38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (7,0 g, 98 %).

Paso 2. 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol

[0424]

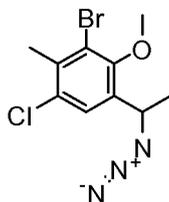


[0425] A una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol (23 g, 83 mmol) en metanol (200 ml) se añadió tetrahidrobórato de sodio (5,0 g, 130 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 30 ml. El residuo se diluyó con

acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir el producto deseado. LCMS calculada para C₁₀H₁₁BrClO (M-OH)⁺: m/z = 261,0, 263,0; encontrado: 261,0, 263,0.

Paso 3. 1-(1-Azidoetilo)-3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilbenceno

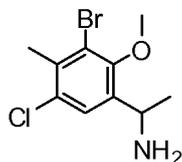
[0426]



[0427] A una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol (13,4 g, 47,9 mmol) en cloruro de metileno (150 ml), enfriada a 0°C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (14 ml, 80 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (5,5 ml, 71 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C. Se añadió agua (100 ml) mientras estaba fría. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El mesilato bruto resultante se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (140 ml) y se añadió azida de sodio (6,2 g, 96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (12,2 g, 82%). LCMS calculada para C₁₀H₁₁BrClO (MN³⁺): m/z = 261,0, 263,0; encontrado: 261,0, 263,0.

Paso 4. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanamina

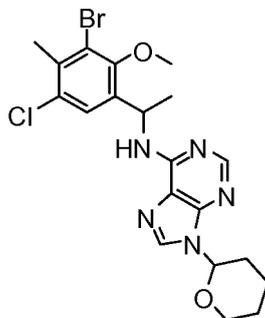
[0428]



[0429] En una solución agitada de 1-(1-azidoetilo)-3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilbenceno 6-(1-azidoetilo)-2-bromo-4-cloro-3-metilfenilo metilo éter (5,6 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y agua (20 ml) se añadió 1,0 M trimetilfosfina en tetrahidrofurano (22 ml, 22 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (5,0 g, 98%). LCMS calculada para C₁₀H₁₁BrClO (M-NH₂)⁺: m/z = 261,0, 263,0; encontrado: 260,0, 262,9.

Paso 5. N-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina

[0430]

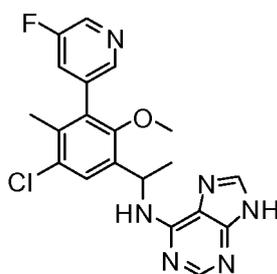


[0431] Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanamina (5,0 g, 18 mmol), 6-bromo-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (7,0 g, 25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (9,4 ml, 54 mmol) en etanol (100 mL) se calentó a 100°C (enjuagado con nitrógeno) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-65% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{20}H_{24}BrClN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 480,1, 482,1; encontrado: 480,0, 482,1.

5 **Paso 6.** *N*-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina

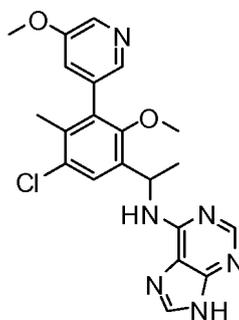
[0432]



[0433] En un vial de microondas se añadió *N*-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (0,046 g, 0,096 mmol), (5-fluoropiridina-3-ilo)ácido borónico (0,020 g, 0,14 mmol), solución de carbonato de sodio al 10% (0,23 ml, 0,23 mmol), 1,4-dioxano (0,9 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,011 g, 0,0096 mmol). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 5 min y después se calentó a 100°C durante 2 h. La reacción enfriada se trató directamente con cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (0,2 ml, 1 mmol) a temperatura ambiente durante ~30 min. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó en LCMS Prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{20}H_{19}ClFN_6O$ (M+H)⁺: m/z = 413,1; encontrado: 413,1.

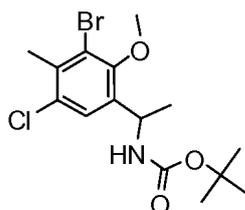
Ejemplo 113. *N*-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina

[0434]



Paso 1. *tert*-Butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato

[0435]

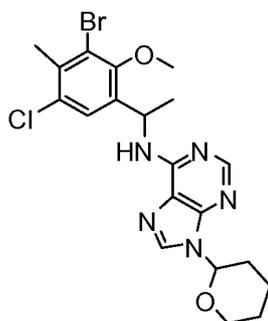


[0436] Di-*tert*-butildicarbonato (10 g, 47 mmol) se añadió a una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanamina (6,6 g, 24 mmol) y trietilamina (9,9 ml, 71 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml). Después de 2 horas, la mezcla se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-5% en diclorometano) para dar el producto deseado (6,0 g, 67%). LCMS

calculada para $C_{10}H_{11}BrClO$ (M-NHBoc)⁺: $m/z = 261,0, 263,0$; encontrado: 261,0, 263,0. El material se separó en HPLC quiral (columna ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con EtOH al 2% en hexanos a 15 ml/min, carga de columna ~ 60 mg/inyección) para separar los dos enantiómeros.

5 **Paso 2.** *N*-[1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina

[0437]



10

15

20

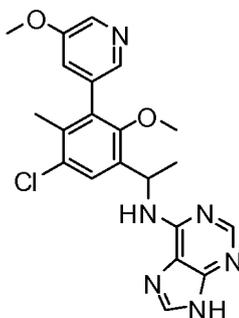
25

30

[0438] Se trató una mezcla de *tert*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato (0,84 g, 2,2 mmol) (segundo pico de separación quiral) con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (3,0 ml, 12 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanamina, que se combinaron con 6-bromo-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina (0,82 g, 2,9 mmol, del Ejemplo 108, Paso 1) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,6 mmol) en etanol (6 ml) y se calentaron a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-65% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{20}H_{24}BrClN_5O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 480,1, 482,1$; encontrado: 480,0, 482,0.

Paso 3. *N*-[1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo]-9*H*-purina-6-amina

[0439]



35

40

45

50

55

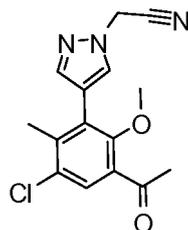
60

[0440] En un vial de microondas se añadió *N*-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (0,12 g, 0,25 mmol) aislado en el Paso 2, (5-metoxipiridina-3-ilo)ácido borónico (0,046 g, 0,30 mmol), 10% de carbonato de sodio (0,60 ml, 0,62 mmol), 1,4-dioxano (1,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,017 g, 0,015 mmol), la mezcla se burbujeó con N_2 durante 5 min y luego se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y luego se trató directamente con cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (0,4 ml, 2 mmol) durante ~ 30 minutos. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó en LCMS Prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto enantiómero individual deseado. LCMS calculado para $C_{22}H_{22}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 425,1$; encontrado: 425,1. 1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,27 ~ 7,99 (6H, m), 7,63 (1H, s), 5,71 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,40 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,44 (3H, d, $J = 6,9$ Hz) ppm.

Ejemplo 117. (4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1*H*-pirazol-1-ilo)acetonitrilo trifluoroacetato

[0441]

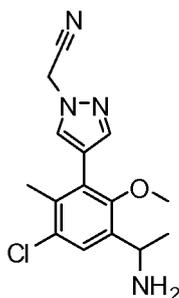
65



[0447] A una solución de 1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1H-pirazol-4-ilo)fenilo]etanona (0,13 g, 0,49 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0,014 g, 0,59 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, seguido de la adición de cloroacetonitrilo (0,037 ml, 0,59 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,1 g, 67%). LCMS calculada para C₁₅H₁₅ClN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 304,1; encontrado: 304,1.

Paso 4. {4-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-1H-pirazol-1-ilo}acetonitrilo

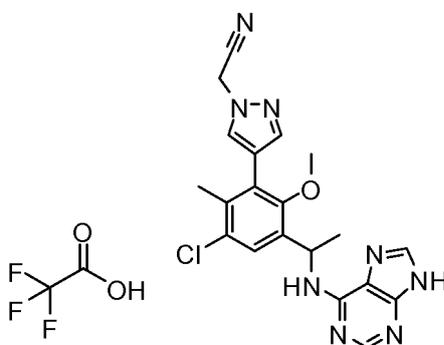
[0448]



[0449] Una mezcla de [4-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-1H-pirazol-1-ilo]acetonitrilo (0,10 g, 0,33 mmol), acetato de amonio (0,254 g, 3,29 mmol) y cianoborohidruro de sodio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,82 mL, 0,82 mmol) en metanol (0,9 mL) y acetonitrilo (0,9 mL) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₁₅H₁₅ClN₃O (M-NH₂)⁺: m/z = 288,1; encontrado: 288,0.

Paso 5. (4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1H-pirazol-1-ilo)acetonitrilo trifluoroacetato

[0450]



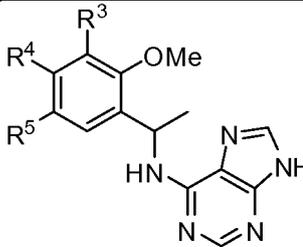
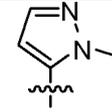
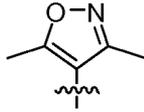
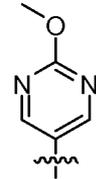
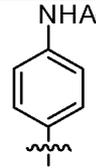
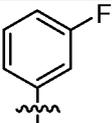
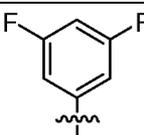
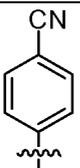
[0451] Una mezcla de {4-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-1H-pirazol-1-ilo}acetonitrilo (0,12 g, 0,39 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,12 g, 0,59 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,79 mmol) en etanol (1 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se purificó en LCMS prep. (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₀H₂₀ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 423,1;

encontrado: 423,1. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,06 (1H, br s), 8,44 (2H, m), 8,00 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,51 (1H, s), 5,73 (1H, m), 5,55 (2H, s), 3,42 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,53 (3H, d, $J = 6,9$ Hz) ppm.

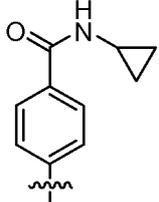
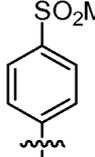
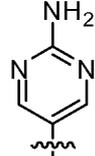
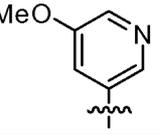
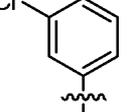
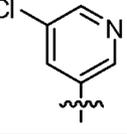
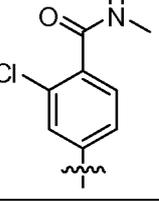
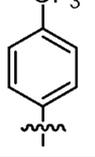
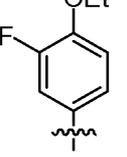
Compuestos sintetizados

[0452] Los procedimientos experimentales para los compuestos a continuación se resumen en la Tabla 1 a continuación.

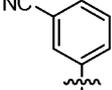
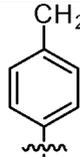
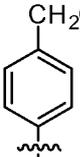
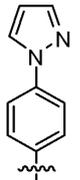
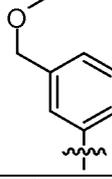
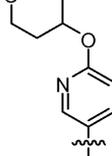
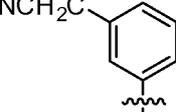
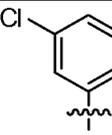
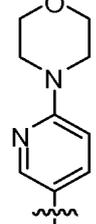
Tabla 1

						
Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
21	<i>N</i> -{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
22	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
23	<i>N</i> -{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
27	<i>N</i> -{3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}acetamida	Cl	Me			20
28	<i>N</i> -[1-(5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
29	<i>N</i> -[1-(5-cloro-3',5'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
30	3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carbonitrilo	Cl	Me			20

(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
5 31	3'-cloro-N-ciclopropilo-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-Carboxamida	Cl	Me			20
10 32	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
15 33	N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
20 34	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
25 35	N-[1-(3',5-dicloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
30 36	N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
35 37	3,3'-dicloro-6'-metoxi-N,2'-dimetilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida	Cl	Me			20
40 38	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
45 39	N-[1-(5-cloro-4'-etoxi-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20

(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
5 40	3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carbonitrilo	Cl	Me			20
10 41	{3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}acetonitrilo	Cl	Me			20
15 42	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4'-(metoximetilo)-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
20 43	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(1H-pirazol-1-ilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
25 44	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3'-(metoximetilo)-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
30 45	N-(1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[6-(tetrahidro-2H-pirano-4-iloxi)piridina-3-ilo]fenilo]etilo)-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
35 46	{3'-cloro-6'-metilo-5'-metoxi-2'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-ilo}acetonitrilo	Cl	Me			20
40 47	N-[1-(3',5,5'-tricloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
45 48	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(6-morfolina-4-ilpiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20

65

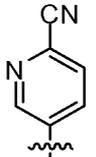
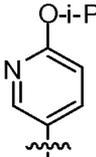
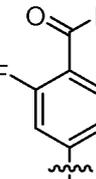
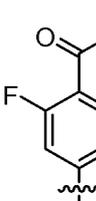
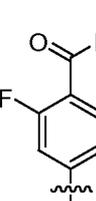
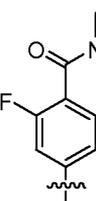
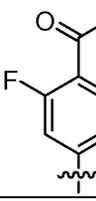
(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
5 10 49	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(3-fluoro-2-morfolina-4-ilpiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
15 50 ²	<i>N</i> -[1-(5-cloro-2',5'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
20 51	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(6-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
25 52	<i>N</i> -{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
30 53	5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]fenilo} nicotinonitrilo	Cl	Me			20
35 54 ³	3-(4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1 <i>H</i> -pirazol-1-ilo)-3-(cianometilo)ciclobutanocarbonitrilo	Cl	Me			20
40 55	<i>N</i> -{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(5-metilpiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
45 56	<i>N</i> -(1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo]etilo)-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20
50 57	<i>N</i> -{1-[3-(6-aminopiridina-3-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			20

60

65

(Continuación)

N° Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
58	5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-carbonitrilo	Cl	Me			20
59	N-{1-[5-cloro-3-(6-isopropoxipiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			20
64	3'-cloro-N-etilo-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-Carboxamida	Cl	Me			63
65	3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-N,N,2'-trimetilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-Carboxamida	Cl	Me			63
66	N-{1-[5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(pirrolidina-1-ilcarbonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			63
67	N-{1-[5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(morfolina-4-ilcarbonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me			63
68	3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-N,2'-dimetilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-Carboxamida	Cl	Me			63

(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
69	1-({3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}carbonilo)piperidina-4-ol	Cl	Me			63
70	3'-cloro-N-ciclobutilo-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida	Cl	Me			63
84	N-{1-[5-cloro-3-(2-fluoropiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me		2 TFA	20
85	N-[1-(3',5-dicloro-5'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
86 ²	N-{1-[5-cloro-2'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-5'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-ami	Cl	Me		TFA	20
87	N-{1-[5-cloro-3-(6-fluoro-5-metilpiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina	Cl	Me		2 TFA	20
88	N-[1-(5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-morfolina-4-ilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina	Cl	Me		2 TFA	20
89	N-[1-(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20

5

10

15

20

25

30

35

40

45

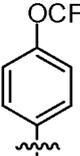
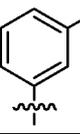
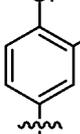
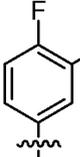
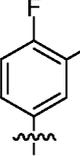
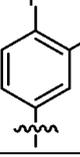
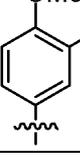
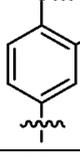
50

55

60

65

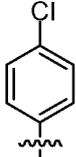
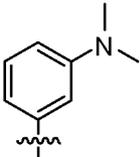
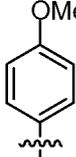
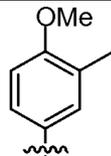
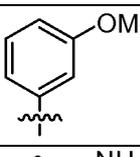
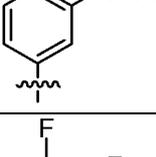
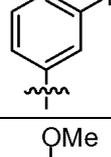
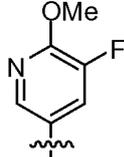
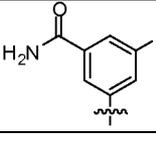
(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
5 90	<i>N</i> -{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(trifluorometoxi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
10 91	<i>N</i> -[1-(5-cloro-3'-etoxi-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
15 92	<i>N</i> -[1-(4',5-dicloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
20 93	<i>N</i> -{1-[5-cloro-4'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-3'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
25 94	3'-cloro-4-fluoro-6'-metoxi-trimetilo-5'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-Carboxamida <i>N,N,2'</i> -	Cl	Me		TFA	20
30 95	<i>N</i> -[1-(5-cloro-4'-fluoro-2,3'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
35 96	<i>N</i> -[1-(5-cloro-2,3',4'-trimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
40 97	<i>N</i> -[1-(3',5-dicloro-2,4'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
45 98	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(2-cloropiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		2 TFA	20

60

65

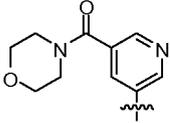
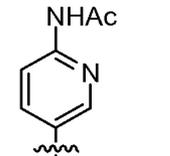
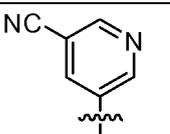
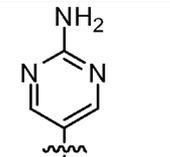
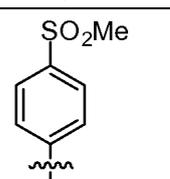
(Continuación)

N° Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
5 99	<i>N</i> -[1-(4',5-dicloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
10 100	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3'-(dimetilamino)-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		2 TFA	20
15 101	<i>N</i> -[1-(5-cloro-2,4'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
20 102	<i>N</i> -[1-(5-cloro-2,4'-dimetoxi-3',6-dimetilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
25 103	<i>N</i> -[1-(5-cloro-2,3'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
30 104	<i>N</i> -{3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-ilo}acetamida	Cl	Me		TFA	20
35 105	<i>N</i> -[1-(5-cloro-3',4'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		TFA	20
40 109	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			108
45 110	3'-cloro-5-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-Carboxamida	Cl	Me		TFA	108

60

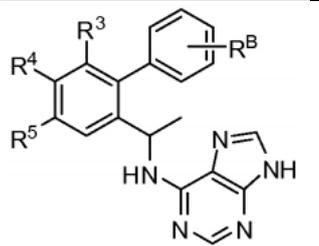
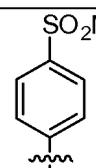
65

(Continuación)

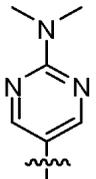
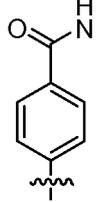
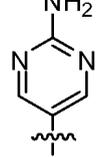
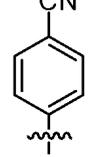
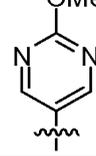
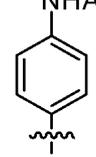
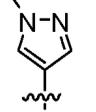
Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
5 111	<i>N</i> -(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(morfolina-4-ilcarbonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			108
10 112	<i>N</i> -(5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)acetamida	Cl	Me			108
15 114 ⁴	5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]fenilo} nicotinonitrilo	Cl	Me		2 TFA	108
20 115 ⁴	<i>N</i> -(1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo)-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			108
25 116 ⁴	<i>N</i> -(1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo)-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me			108
30 35	¹ Sintetizado según el procedimiento experimental del Compuesto listado; ² Dos isómeros atropícos aislados; ³ Isómeros cis y trans aislados; ⁴ Enantiómero individual.					

40 [0453] Los procedimientos experimentales para los compuestos a continuación se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

							
Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	R ^B	Sal	Proc. ¹
45 50 55 60 65 14	<i>N</i> -(1-[5'-cloro-6'-metilo-4-(metilsulfonilo)-1,1':2',1''-terfenilo-3'-ilo]etilo)-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		H		13

(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	R ^B	Sal	Proc. ¹
5 10 15	15 <i>N</i> -(1-{4-cloro-6-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		H		13
15 20 25	16 5'-cloro- <i>N</i> -ciclopropilo-6'-metilo-3'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1''-terfenilo-4-carboxamida	Cl	Me		H		13
25 30 35	17 <i>N</i> -(1-[6-(2-aminopirimidina-5-ilo)-4-cloro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo)-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		H		13
30 35 40	24 5'-cloro-6'-metilo-3'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1''-terfenilo-4-carbonitrilo	Cl	Me		H		13
35 40 45	25 <i>N</i> -(1-[4-cloro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo)-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		H		13
40 45 50	26 <i>N</i> -(5'-cloro-6'-metilo-3'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1''-terfenilo-4-ilo)acetamida	Cl	Me		H		13
50 55 60 65	73 <i>N</i> -(1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo)-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3-F	TFA	71

(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	R ^B	Sal	Proc. ¹
5 74 ²	<i>N</i> -{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3-F	TFA	71
10 75 ²	<i>N</i> -{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1,3,5-trimetilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3-F	TFA	71
15 77	<i>N</i> -{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3,5-diF	TFA	76
20 78	<i>N</i> -{1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-3-il)bifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3,5-diF	2 TFA	76
25 79	5'-cloro-3'',5''-difluoro-6'-metilo-3'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1''-terfenilo-4-carbonitrilo	Cl	Me		3,5-diF	TFA	76
30 80	<i>N</i> -{1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3,5-diF	2 TFA	76
35 81	<i>N</i> -{1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-pirimidina-5-il)bifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3,5-diF	2 TFA	76
40 82	<i>N</i> -{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3,5-diF	2 TFA	76
45 83	<i>N</i> -{5'-cloro-3'',5''-difluoro-6'-metilo-3'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamo)etilo]-1,1':2',1''-terfenilo-4-ilo}acetamida	Cl	Me		3,5-diF	TFA	76
50 107	<i>N</i> -{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	Cl	Me		3,5-diF	TFA	106

¹ Sintetizado según el procedimiento experimental del Compuesto listado;
² Dos isómeros atropícos aislados.

60

Datos analíticos

[0454] ¹H RMN (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400 o un espectrómetro Varian (o Mercury) 300) y masa LCMS Los datos espectrales (MS) para los compuestos de los ejemplos anteriores se proporcionan a continuación en la Tabla 3.

65

Tabla 3

Ej. Nº	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ¹ H RMN
14	518,2	-	-	-
15	485,2	-	-	-
16	523,2	-	-	-
17	457,0	-	-	-
21	398,1	-	-	-
22	413,1	DMSO- <i>d</i> ₆	400	12,87 (1H, br s), 8,12 ~ 8,09 (3H, m), 7,67 (1H, m), 5,75 (1H, m), 3,48 (1,5H, s), 3,43 (1,5H, s), 2,21 (1,5 H, s), 2,19 (1,5H, s), 2,01 (3H, s), 2,00 (1,5H, s), 1,98 (1,5H, s), 1,57 (3H, m) ppm.
23	426,1	-	-	-
24	465,1	-	-	-
25	472,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	12,85 (1H, br s), 8,32 (1H, d, <i>J</i> = 3,2 Hz), 8,17 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,08 (1H, d, <i>J</i> = 2,8 Hz), 7,83 (1H, s), 7,44 (1H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 7,29 (1H, t, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,19 (2H, m), 7,01 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 5,05 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,29 (3H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz) ppm.
26	497,1	-	-	-
27	451,2	-	-	-
28	412,1	-	-	-
29	430,1	-	-	-
30	419,1	-	-	-
31	477,1	-	-	-
32	472,1	-	-	-
33	411,1	-	-	-
34	425,1	-	-	-
35	428,1	-	-	-
36	429,0	DMSO- <i>d</i> ₆	400	12,83 (1H, br s), 8,67 (1H, s), 8,52 (0,5H, s), 8,42 (1H, s), 8,10 (4H, m), 7,69 (1H, s), 5,75 (1H, m), 3,44 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,48 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz) ppm.
37	485,1	-	-	-
38	462,1	-	-	-
39	456,2	-	-	-
40	419,1	DMSO- <i>d</i> ₆	400	12,93 (1H, s), 8,23 (1H, m), 8,11 (1H, m), 7,87 (1H, m), 7,69 ~ 7,60 (4H, m), 5,74 (1H, m), 3,39 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,48 (3H, d, <i>J</i> = 4,4 Hz) ppm.
41	433,1	-	-	-
42	438,1	-	-	-
43	460,1	-	-	-
44	438,1	-	-	-
45	495,2	-	-	-
46	433,1	-	-	-
47	462,0	-	-	-
48	480,1	-	-	-
49	498,1	DMSO- <i>d</i> ₆	400	12,94 (1H, br s), 8,22 ~ 8,09 (4H, m), 7,71 (1H, m), 6,93 (0,5H, dd, <i>J</i> = 4,8 y 4,4 Hz), 6,82 (0,5H, dd, <i>J</i> = 4,8 y 4,4 Hz), 5,37 (1H, m), 3,72 (4H, m), 3,54 (1,5H, s), 3,51 (1,5H, s), 3,36 (4H, m), 1,99 (1,5H, s), 1,97 (1,5H, s), 1,47 (3H, m) ppm.
50	430,1	-	-	-
51	413,1	DMSO- <i>d</i> ₆	400	12,91 (1H, br s), 8,22 (1H, s), 8,14 ~ 7,92 (3H, m), 8,03 (0,5H, m), 7,92 (0,5H, m), 7,68 (1H, s), 7,29 (1H, m), 5,73 (1H, m), 3,42 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,48 (3H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz) ppm.
52	425,1	DMSO- <i>d</i> ₆	400	12,88 (1H, br s), 8,17 ~ 8,00 (4H, m), 7,64 ~ 7,60 (2H, m), 6,86 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 5,69 (1H, m), 3,84 (3H, S), 3,36 (3H, s), 1,96 (3H, s), 1,43 (3H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz) ppm.
53	420,1	-	-	-
54	502,1	-	-	-
55	409,0	-	-	-
56	473,0	-	-	-

ES 2 764 848 T3

(Continuación)

Ej. N°	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ¹ H RMN	
5	57	410,1	-	-	
	58	420,1	-	-	
10	59	453,1	DMSO- d ₆	300	8,19 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,04 (1H, m), 7,62 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,73 (1H, m), 5,28 (1H, m), 3,41 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz) ppm.
	64	483,1	-	-	
	65	483,1	-	-	
	67	509,2	-	-	
15	68	525,2	-	-	
	69	469,1	-	-	
	70	539,2	-	-	
	71	509,1	-	-	
	73	462,0	-	-	
20	74	462,2	-	-	
	75	490,0	-	-	
	77	495,1	-	-	
	78	477,1	-	-	
	79	501,1	-	-	
25	80	513,1	-	-	
	81	478,0	-	-	
	82	508,1	-	-	
	83	533,2	-	-	
30	84	413,1	DMSO- d ₆	300	9,19 (1H, br s), 8,47 (2H, m), 8,34 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,65 (1H, s), 7,33 (1H, m), 7,22 (1H, m), 5,75 (1H, m), 3,42 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 6,9 Hz) ppm.
	85	446,1	-	-	
	86	480,1	-	-	
35	87	427,1	-	-	
	88	479,2	-	-	
	89	446,1	-	-	
	90	478,1	-	-	
	91 91	438,1	-	-	
40	92	446,0	-	-	
	93	480,1	-	-	
45	94	483,2	DMSO- d ₆	300	9,24 (1H, br s), 8,49 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,39 (2H, m), 7,28 (1H, m), 5,75 (1H, m), 3,34 (3H, s), 2,99 (1,5H, s), 2,98 (1,5 H, s), 2,87 (1,5 H, s), 2,86 (1,5 H, s), 2,02 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 6,9 Hz) ppm.
	95	442,1	-	-	
	96	454,1	-	-	
	97	458,1	-	-	
50	98	429,1	DMSO- d ₆	300	9,11 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,45 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,54 (1H, m), 7,41 (1H, m), 5,74 (1H, m), 3,42 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,2 Hz) ppm.
	99	428,0	-	-	
	100	437,2	-	-	
55	101	424,1	-	-	
	102	438,1	-	-	
	103	424,1	-	-	
	104	451,1	-	-	
	105	430,0	-	-	
60	107	494,1	-	-	

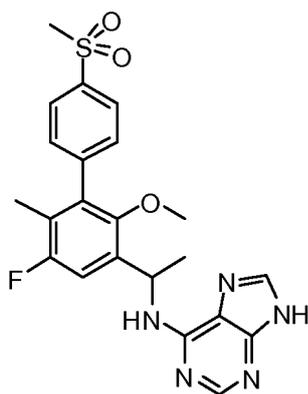
65

(Continuación)

Ej. N°	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ¹ H RMN
109	443,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	8,17 (1H, m), 8,10 (1H, m), 8,08 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,78 (1H, m), 7,61 (1H, s), 5,70 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,40 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,43 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz) ppm.
110	455,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	8,80 (1H, br s), 8,35 (2H, m), 8,08 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,65 ~ 7,59 (3H, m) 7,43 (0,5H, m), 7,35 (0,5 H, m), 5,75 (1H, m), 3,40 (1,5H, s), 3,38 (1,5H, s), 2,00 (3H, s), 1,53 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz) ppm.
111	508,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	8,60 (1H, s), 8,57 (0,5H, m), 8,49 (0,5H, m), 8,16 ~ 8,07 (3H, m), 7,84 (0,5H, m), 7,73 (0,5H, m), 7,64 (1H, m), 5,67 (1H, m), 3,58 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,29 (4H, m), 1,99 (1,5H, s), 1,96 (1,5H, s), 1,44 (3H, d, <i>J</i> = 6,9 Hz) ppm.
112	452,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	10,55 (1H, s), 8,15 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,59 (1H, m), 5,69 (1H, m), 3,37 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,43 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz) ppm.
114	420,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	12,68 (1H, br s), 9,07 (1H, d, <i>J</i> = 0,9 Hz), 8,21 ~ 7,99 (5H, m), 7,72 (1H, s), 5,73 (1H, m), 3,42 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,49 (3H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz) ppm.
115	411,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	12,71 (1H, br s), 8,12 ~ 8,06 (4H, m), 7,55 (1H, s), 6,73 (2H, s), 5,68 (1H, m), 3,43 (3H, s), 2,03 (3H, S), 1,43 (3H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz) ppm.
116	472,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	8,22 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,01 (2H, d, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,62 (1H, m), 7,55 ((1H, m), 5,73 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,29 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,49 (3H, d, <i>J</i> = 6,9 Hz) ppm.

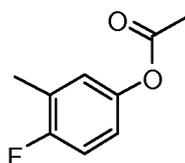
Ejemplo 118. *N*-{1-[5-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4¹-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina

[0455]



Paso 1. 4-fluoro-3-metilfenilo acetato

[0456]

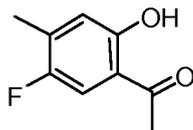


[0457] Una solución de 4-fluoro-3-metilfenol (3,0 g, 23 mmol) y cloruro de metileno (96 ml) se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se introdujo trietilamina (4,9 ml, 35 mmol) en la solución seguido de la adición gota a gota de cloruro de acetilo

(2,3 ml, 33 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se extrajo luego con cloruro de metileno y se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar acetato de 4-fluoro-3-metilfenilo (3,9 g, cuantitativo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,00 (m, 1 H), 6,87 (m, 2 H), 2,29 (m, 6 H).

Paso 2. 1-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona

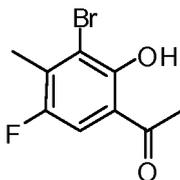
[0458]



[0459] Una suspensión de acetato de 4-fluoro-3-metilfenilo (3,9 g, 23 mmol) en complejo de ácido acético de trifluoruro de boro (47 ml, 340 mmol) se calentó a 155°C durante 14 horas. La mezcla se enfrió luego a 0°C en un baño de hielo y se añadió hielo directamente a la mezcla. El baño de hielo se retiró posteriormente y la mezcla se agitó hasta que se disolvió el hielo añadido a la mezcla. La mezcla se diluyó luego con agua fría y se filtró. El sólido aislado de color óxido se lavó con agua fría y se dejó secar al aire para dar 1-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (3,2 g, 81%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11,98 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H)

Paso 3. 1-(3-Bromo-5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona

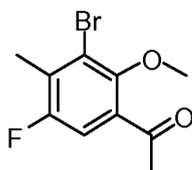
[0460]



[0461] A una solución de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (2,2 g, 13 mmoles) y ácido acético (20 ml, 400 mmoles) se añadió *N*-bromosuccinimida (2,8 g, 16 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. La purificación en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (0-50%) dio 1-(3-bromo-5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (2,3 g, 71%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 12,80 (s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Paso 4. 1-(3-Bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona

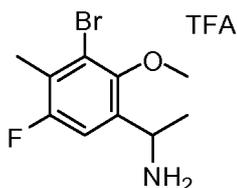
[0462]



[0463] A una mezcla de 1-(3-bromo-5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (0,3 g, 1 mmol) y carbonato de potasio (0,43 g, 3,1 mmol) *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y yoduro de metilo (0,17 ml, 2,7 mmol) con agitación. La mezcla resultante se calentó luego a 60°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo aislado se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (0 a 20%) para producir 1-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (0,24 g, 80%). LCMS calculada para C₁₀H₁₁BrFO₂ (M+H)⁺: m/z = 261,0, 263,0; Encontrado: 260,9, 262,9. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

Paso 5. 1-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanamina trifluoroacetato

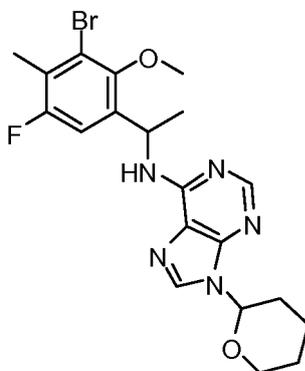
[0464]



[0465] Una mezcla de 1-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (140 mg, 0,55 mmol) y acetato de amonio (640 mg, 8,3 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) y metanol (1,3 ml) se calentó a 65°C durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (87 mg, 1,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65°C durante 3 h. La purificación por LCMS preparativa (pH 2) RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) dio 1-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanamina trifluoroacetato (150 mg, 70%). LCMS calculada para C₁₀H₁₁BrFO (M-NH₂)⁺: m/z = 245,0, 247,0; Encontrado: 244,9, 246,9.

Paso 6. N-[1-(3-Bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina

[0466]



[0467] Una mezcla de 1-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanamina trifluoroacetato (130 mg, 0,35 mmol), 6-bromo-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (150 mg, 0,53 mmol, del Ejemplo 108, Paso 1), *N,N*-diisopropiletilamina (0,31 mL, 1,8 mmol) y etanol (2,0 mL) se calentó a 95°C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 10)RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar *N*-[1-(3-Bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina (40 mg, 47 %). LCMS calculada para C₂₀H₂₄BrFN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 464,0, 466,0; Encontrado: 464,1, 466,1.

Paso 7. N-[1-[5-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo]-9H-purina-6-amina

[0468] *N*-[1-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina (21 mg, 0,044 mmol), [4-(metilsulfonilo)fenilo]ácido borónico (13 mg, 0,066 mmol), carbonato de potasio (15 mg, 0,11 mmol), agua (0,2 mL) y 1,4-dioxano (0,40 mL) se añadieron a un vial de microondas. La mezcla se desgasificó bajo nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,1 mg, 4,4 μMol) a la mezcla y el vial se selló y burbujeó bajo nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se trató luego con cloruro de hidrógeno 4,0 M en agua (0,5 ml, 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó *N*-[1-[5-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo]-9H-purina-6-amina (13 mg, 66%). LCMS calculada para C₂₂H₂₃FN₅O₃S (M+H)⁺: m/z = 456,1; Encontrado: 456,0.

[0469] Los procedimientos experimentales para los compuestos de los Ejemplos 118-123 se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

5

10

15

20

25

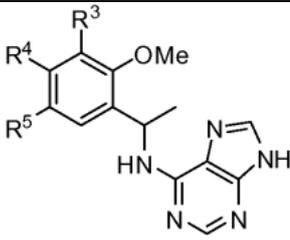
30

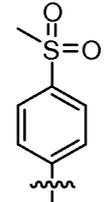
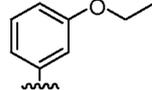
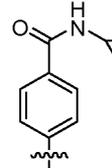
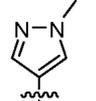
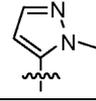
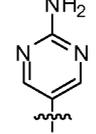
35

40

45

50



Nº Ej.	Nombre	R ⁵	R ⁴	R ³	Sal	Proc. ¹
118	<i>N</i> -{1-[5-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	F	Me		Padre	encima
119	<i>N</i> -[1-(3'-etoxi-5-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9 <i>H</i> -purina-6-amina	F	Me		Padre	118
120	<i>N</i> -ciclopropilo-3'-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-Carboxamida	F	Me		Padre	118
121	<i>N</i> -{1-[5-fluoro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	F	Me		Padre	118
122	<i>N</i> -{1-[5-fluoro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	F	Me		Padre	118
123	<i>N</i> -{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina	F	Me		Padre	118

¹ Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental del compuesto listado.

Datos analíticos

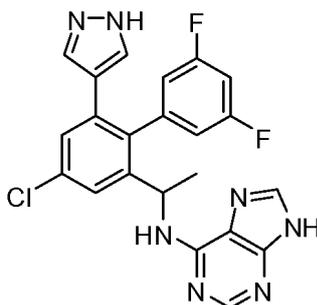
[0470] Los datos de ¹H RMN (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400 o un espectrómetro Varian (o Mercury) 300) y datos espectrales de masas (MS) LCMS para los compuestos de los Ejemplos 118-123 se proporcionan a continuación en Tabla 5.

Tabla 5

Nº Ej.	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ¹ H RMN
118	456,0	DMSO- <i>d</i> ₆	500	δ 8,12 (m, 2 H), 8,03 (m, 2 H), 7,60 (br s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 5,80 (br s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 1,50 (m, 3 H).
119	422,2	DMSO- <i>d</i> ₆	500	δ 8,12 (m, 2 H), 8,00 (br s, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,80 (br s, 1 H), 4,03 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 1,50 (m, 3 H), 1,31 (m, 3 H).
120	461,2	DMSO- <i>d</i> ₆	500	δ 8,44 (m, 1 H), 8,12 (m, 2 H), 8,02 (br s, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 5,80 (br s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,89 (m, 1 H), 1,85 (s, 3 H), 1,50 (m, 3 H), 0,70 (m, 2 H), 0,59 (m, 2 H).
121	382,1	DMSO- <i>d</i> ₆	500	δ 8,12 (m, 2 H), 8,00 (br s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 5,80 (br s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,47 (m, 3 H).
122	382,2	DMSO- <i>d</i> ₆	500	δ 8,12 (m, 2 H), 8,00 (br s, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 5,80 (br s, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 1,48 (m, 3 H).
123	395,1	DMSO- <i>d</i> ₆	500	δ 8,20 (s, 1 H), 8,12 (m, 2 H), 8,02 (br s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,80 (br s, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 1,48 (m, 3 H).

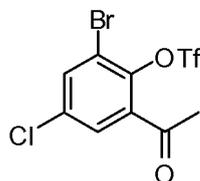
25 **Ejemplo 124. N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina**

[0471]



35 *Paso A: 2-Aceto-6-bromo-4-clorofenilo trifluorometanosulfonato*

[0472]

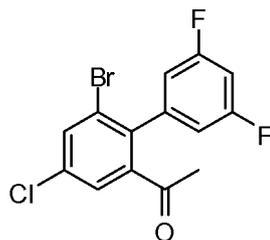


55 **[0473]** Se preparó el Compuesto deseado de acuerdo con el procedimiento de del Ejemplo 1, Paso 3, usando 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxifenilo)etanona como material de partida con un rendimiento del 97%. LCMS para C₉H₆BrClF₃O₄S (M+H)⁺: m/z = 380,9, 382,9; Encontrado: 380,8, 382,9.

60 *Paso B: 1-(6-Bromo-4-cloro-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo)etanona*

[0474]

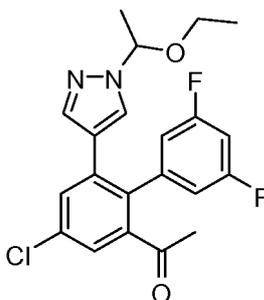
65



[0475] Se trató una solución de hidrogenocarbonato de sodio (2,0 g, 23 mmol) en agua (50 ml) con una solución de 2-acetilo-6-trifluorometanosulfonato de bromo-4-clorofenilo (4,5 g, 12 mmol) en tolueno (50 ml) seguido de (3,5-difluorofenilo)ácido borónico (2,0 g, 13 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,67 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un residuo crudo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% -10%) dio el producto deseado (3,7 g, 82%). LCMS para C₁₄H₉BrClF₂O (M+H)⁺: m/z = 344,9, 346,9; Encontrado: 344,9,346,8.

Paso C: 1-{4-cloro-6-[1-(1-etoxyetilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo}etanona

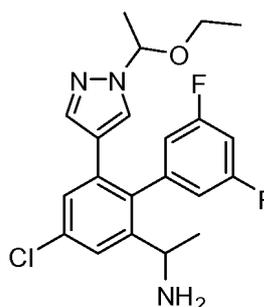
[0476]



[0477] Una solución de 1-(6-bromo-4-cloro-3',5'-difluorobifenil-2-ilo)etanona (300 mg, 0,87 mmol), 1-(1-etoxyetilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol (250 mg, 0,96 mmol), y carbonato de sodio (280 mg, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml, 38 mmol) se desgasificó con nitrógeno 5 minutos, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg, 0,087 mmol) se desgasificó con nitrógeno adicional durante 5 minutos y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un residuo crudo. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (190 mg, 54%).

Paso D: 1-{4-cloro-6-[1-(1-etoxyetilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo}etanamina

[0478]



[0479] Una solución de 1-(4-cloro-6-[1-(1-etoxyetilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3',5'-difluorobifenil-2-ilo)etanona (190 mg, 0,47 mmol), acetato de amonio (360 mg, 4,7 mmol) en metanol (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se calentó a 65°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (~100 ul) y se vertió en bicarbonato de sodio (50 ml). Esta mezcla

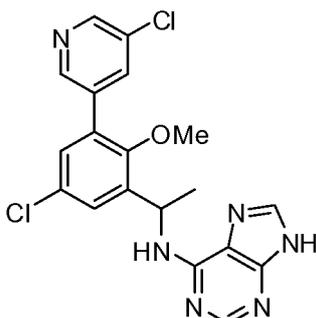
se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un residuo crudo. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (60 mg, 32%). LCMS para $C_{21}H_{23}ClF_2N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 406,1; Encontrado: 406,1.

Paso E: N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina

[0480] Una solución de 1-[4-cloro-6-[1-(1-etoxietilo)-1H-pirazol-4-ilo]-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo]etanamina (60 mg, 0,15 mmol), 6-bromo-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (63 mg, 0,22 mmol, del Ejemplo 108, Paso 1), y *N,N*-diisopropiletilamina (77 μ l, 0,44 mmol) en etanol (2,8 ml) se calentó en el microondas a 130°C durante 30 minutos. Alternativamente, esta reacción se puede calentar a 90°C durante la noche en el banco. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cloruro de hidrógeno 6 M en agua (0,49 ml, 3,0 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó ligeramente con metanol, se filtró y se purificó directamente mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado. (29 mg, 43%). LCMS para $C_{22}H_{17}ClF_2N_7$ (M+H)⁺: m/z = 452,1; Encontrado: 452,0; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,8 (br s, 1 H), 8,32 - 8,23 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,36 - 7,23 (m, 3 H), 7,09 - 7,01 (m, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 5,09 - 4,96 (m, 1 H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

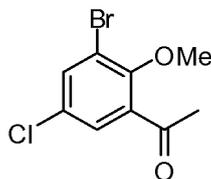
Ejemplo 125. N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina

[0481]



Paso A: 1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxifenilo)etanona

[0482]

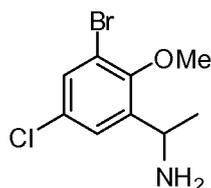


[0483] Una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxifenilo)etanona (5,0 g, 20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se trató con carbonato de potasio (5,5 g, 40 mmol) seguido de yoduro de metilo (1,9 ml, 30 mmol) y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% - 5% - 25%) dio el producto deseado (5,1 g, 96%). LCMS para $C_9H_9BrClO_2$ (M+H)⁺: m/z = 262,9, 264,9; Encontrado: 262,9, 264,9.

Paso B: 1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxifenilo)etanamina

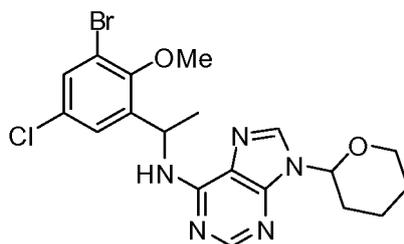
[0484]

5



10 **[0485]** El Compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 124, paso D, usando 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxifenilo)etanona como material de partida con un rendimiento del 56%. LCMS para $C_9H_{12}BrClNO$ (M+H)⁺: m/z = 264,0, 266,0; Encontrado: 263,9,265,9.

Paso C: *N*-[1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxifenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina

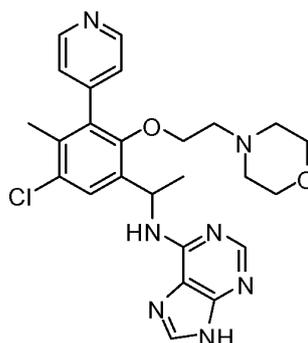
15 **[0486]**

20
25 **[0487]** Una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxifenilo)etanamina (2,2 g, 8,5 mmol) en etanol (69 ml), se trató con 6-bromo-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina (3,6 g, 13 mmol, del Ejemplo 108, Paso 1) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,4 ml, 25 mmol) y se calentó a durante la noche reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en bicarbonato de sodio (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un residuo crudo. La purificación por cromatografía flash en columna usando acetonitrilo en diclorometano (5% -10%) y luego acetato de etilo en hexanos (60%-100%) dio el producto deseado (3,9 g, 98%). LCMS para $C_{19}H_{22}BrClN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 466,1, 468,1; Encontrado: 466,0, 468,0.

35 Paso D: *N*-[1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo]-9*H*-purina-6-amina

40 **[0488]** Una solución de *N*-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxifenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (45 mg, 0,096 mmol) y (5-cloropiridina-3-ilo)ácido borónico (23 mg, 0,15 mmol) en agua (0,5 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se trató con carbonato de potasio (33 mg, 0,24 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 9,6 μmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se trató directamente con cloruro de hidrógeno 6 M en agua (170 μl, 1,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante ~ 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó ligeramente con metanol, se filtró y se purificó directamente mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado. (6 mg, 15%). LCMS para $C_{19}H_{17}Cl_2N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 415,1; Encontrado: 415,0; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,20 - 8,09 (m, 4 H), 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 5,91 - 5,71 (m, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

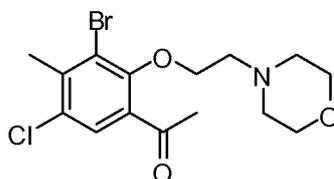
50 **Ejemplo 126. N**-[1-[5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoksi)-3-piridina-4-ilfenilo]etilo]-9*H*-purina-6-amina

50 **[0489]**

65

Paso A: 1-[3-Bromo-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etanona

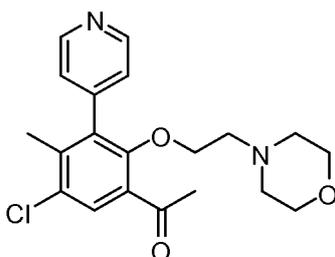
[0490]



[0491] Una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (34 mg, 0,13 mmol), trifenilfosfina (47 mg, 0,18 mmol), y 4-morfolinaetanol (23 μ l, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (0,38 ml, 4,6 mmol) a -10°C se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (35 μ l, 0,18 mmol) gota a gota y se agitó a -10°C durante 15 minutos y se calentó a 20°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un aceite crudo. La purificación por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% - 60%) dio el producto deseado (15 mg, 31%). LCMS para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrClNO}_3$ (M+H)⁺: m/z = 376,0, 378,0; Encontrado: 375,9, 378,0.

Paso B: 1-[5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)-3-piridina-4-ilfenilo]etanona

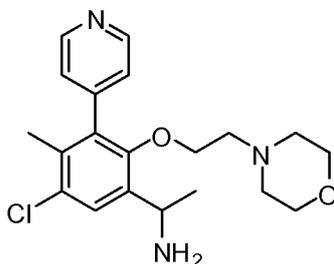
[0492]



[0493] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 124, paso C, usando 1-[3-bromo-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etanona y carbonato de cesio (en lugar de carbonato de sodio) como materiales de partida con 62% de rendimiento. LCMS para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z = 375,1; Encontrado: 375,1.

Paso C: 1-[5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)-3-piridina-4-ilfenilo]etanamina

[0494]



[0495] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 124, paso D, usando 1-[5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)-3-piridina-4-ilfenilo]etanona como material de partida con un rendimiento del 98%. LCMS para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 376,2; Encontrado: 376,1.

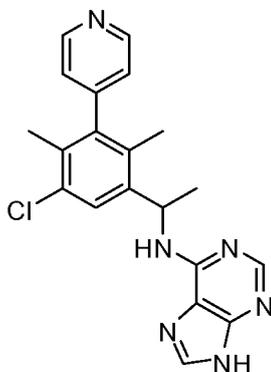
Paso D: N-{1-[5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)-3-piridina-4-ilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina

[0496] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 124, paso E, usando 1-[5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)-3-piridina-4-ilfenilo]etanamina como el material de partida con un rendimiento del 12%. LCMS para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_7\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 494,2; Encontrado: 494,2; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,9 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 8,26 - 8,15 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,47 - 7,29 (m, 2 H), 5,86 - 5,72 (m, 1 H), 4,08 - 4,00 (m, 1 H), 3,41 - 3,37 (m, 4 H), 2,31 - 2,28 (m, 2 H), 2,21 - 2,14 (m, 2 H), 2,10 - 2,04 (m, 2

H), 1,96 (s, 3 H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H).

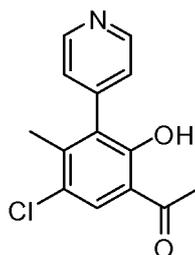
Ejemplo 127. N-[1-(5-cloro-2,4-dimetilo-3-piridina-4-ilo-fenilo)etilo]-9H-purina-6-amina

5 **[0497]**



Paso A: 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilo-3-piridina-4-ifenilo)etanona

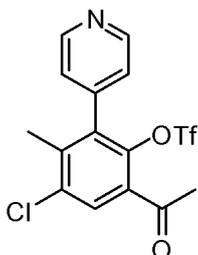
25 **[0498]**



30
35
40 **[0499]** Una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (2,6 g, 9,9 mmol), ácido 4-piridinilborónico (1,6 g, 13 mmol) y carbonato de potasio (5,5 g, 40 mmol) en 1,2-dimetoxietano (48 ml) y agua (24 ml) se desgasificó con nitrógeno y se trató con trifetilfosfina (260 mg, 0,99 mmol) y acetato de paladio (0,22 g, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 90°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró para eliminar la mayor parte del DME, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml), y filtrado sobre celite. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener una espuma marrón cruda. La purificación por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% - 60%) dio el producto deseado (1,2 g, 45%). LCMS para $C_{14}H_{13}ClNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 262,1; Encontrado: 262,0.

Paso B: 6-Aceto-4-cloro-3-metilo-2-piridina-4-ifenilo trifluorometanosulfonato

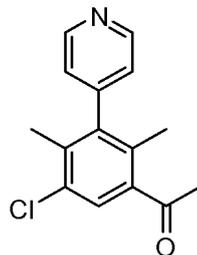
50 **[0500]**



55
60 **[0501]** El Compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, paso 3, usando 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilo-3-piridina-4-ifenilo)etanona como material de partida con un rendimiento del 81%. LCMS para $C_{15}H_{12}ClF_3NO_4$ S(M+H)⁺: m/z = 394,0; Encontrado: 393,9.

65 Paso C: 1-(5-cloro-2,4-dimetilo-3-piridina-4-ifenilo)etanona

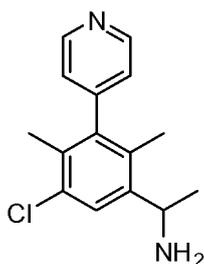
[0502]



[0503] Una solución de 6-acetilo-4-cloro-3-metilo-2-piridina-4-ilfenilo trifluorometanosulfonato (0,40 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml, 130 mmol) se desgasificó con nitrógeno y se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (41 mg, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, se trató con dimetilcinc 2,0 M en tolueno (0,76 ml, 1,5 mmol) y se calentó a 70°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró sobre celite para eliminar los sólidos. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta una goma marrón cruda. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (0,18 g, 69%). LCMS para C₁₅H₁₅ClNO (M+H)⁺: m/z = 260,1; Encontrado: 260,1.

Paso D: 1-(5-cloro-2,4-dimetilo-3-piridina-4-ilfenilo)etanamina

[0504]



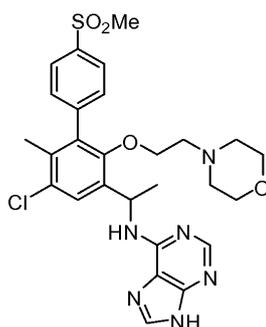
[0505] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 124, paso D, usando 1-(5-cloro-2,4-dimetilo-3-piridina-4-ilfenilo)etanona como material de partida con un rendimiento del 40%. LCMS para C₁₅H₁₈ClN₂ (M+H)⁺: m/z = 261,1; Encontrado: 261,0.

Paso E: N-[1-(5-cloro-2,4-dimetilo-3-piridina-4-ilo-fenilo)etilo]-9H-purina-6-amina

[0506] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 124, paso E, usando 1-(5-cloro-2,4-dimetilo-3-piridina-4-ilfenilo)etanamina como material de partida con un rendimiento del 32%. LCMS para C₂₀H₂₀CN₆(M+H)⁺: m/z = 379,1; Encontrado: 379,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,9 (br s, 1 H), 8,67 - 8,64 (m, 2 H), 8,32 - 8,24 (m, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 5,69 - 5,60 (m, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3 H).

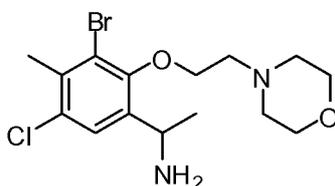
Ejemplo 128. N-[1-[5-cloro-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)-2-(2-morfolina-4-iletoxi)bifenilo-3-ilo]etilo]-9H-purina-6-amina

[0507]



Paso A: 1-[3-Bromo-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etanamina

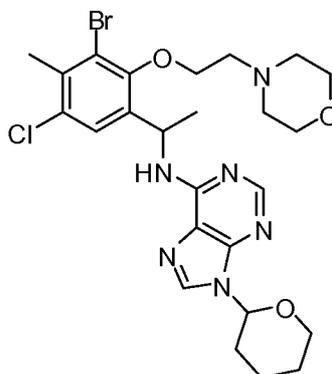
[0508]



[0509] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 124, paso D, usando 1-[3-bromo-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etanona como material de partida con un rendimiento del 95%. LCMS para $C_{15}H_{23}BrClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 377,1, 379,1; Encontrado: 377,1, 379,1.

Paso B: N-{1-[3-Bromo-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina

[0510]



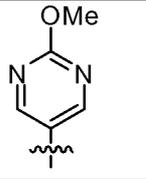
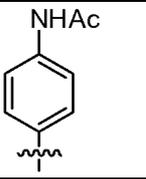
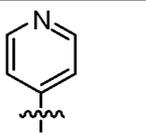
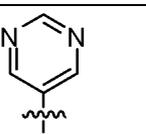
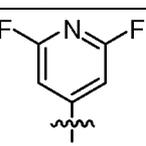
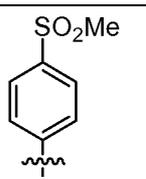
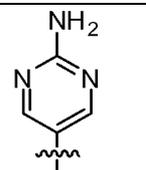
[0511] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125, paso C, usando 1-[3-bromo-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etanamina como material de partida con un rendimiento del 50%. LCMS para $C_{25}H_{33}BrClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 579,1, 581,1; Encontrado: 579,2,581,2.

Paso C: N-{1-[5-cloro-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)-2-(2-morfolina-4-iletoxi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina

[0512] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125, paso D, usando N-{1-[3-bromo-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina, [4-(metilsulfonilo)fenilo]ácido borónico, y carbonato de sodio (en lugar de carbonato de potasio) como los materiales de partida con un rendimiento del 27%. LCMS para $C_{27}H_{32}CN_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 571,2; Encontrado: 571,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,9 (s, 1 H), 8,17 - 8,07 (m, 3 H), 8,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 4,15 - 3,84 (m, 1 H), 3,42 - 3,37 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 2,32 - 2,25 (m, 2 H), 2,17 - 2,12 (m, 2 H), 2,08 - 2,00 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H).

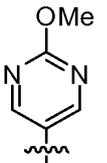
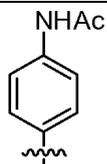
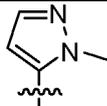
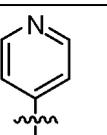
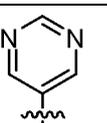
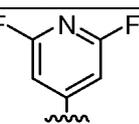
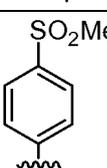
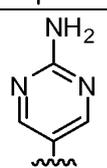
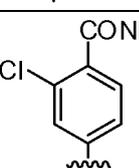
[0513] Los procedimientos experimentales para compuestos adicionales se resumen en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

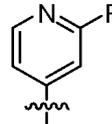
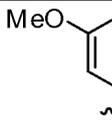
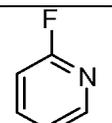
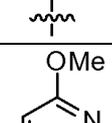
N° Ej.	Nombre	R3	Sal	Proc. ¹
129	<i>N</i> -{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina			124
130	<i>N</i> -{5'-cloro-3",5"-difluoro-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-ilo}acetamida			124
131	<i>N</i> -[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina			124
132	<i>N</i> -[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-6-pirimidina-5-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina			124
133	<i>N</i> -{1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina			124
134	<i>N</i> -{1-[5'-cloro-3",5"-difluoro-4-(metilsulfonilo)-1,1':2',1"-terfenilo-3'-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina			124
135	<i>N</i> -{1-[6-(2-aminopirimidina-5-ilo)-4-cloro-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina			124

[0514] Los procedimientos experimentales para compuestos adicionales se resumen en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

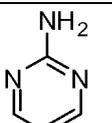
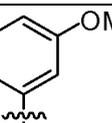
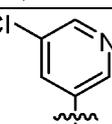
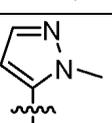
Nº Ej.	Nombre	R3	Sal	Proc. ¹
136	<i>N</i> -{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
137	<i>N</i> -{5'-cloro-2'-metoxi-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}acetamida		-	125
138	<i>N</i> -{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
139	<i>N</i> -{1-(5-cloro-2-metoxi-3-piridina-4-ilfenilo)etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
140	<i>N</i> -{1-(5-cloro-2-metoxi-3-pirimidina-5-ilfenilo)etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
141	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
142	<i>N</i> -{1-[5-cloro-2-metoxi-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
143	<i>N</i> -{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
144	3,5-dicloro-2'-metoxi- <i>N</i> -metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida		-	125

(Continuación)

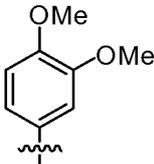
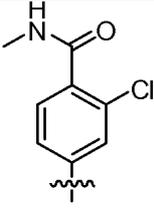
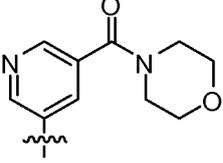
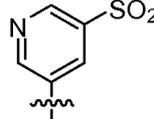
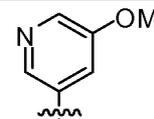
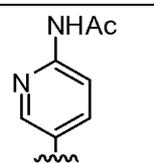
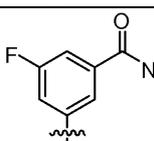
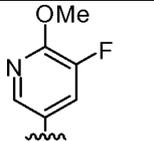
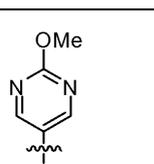
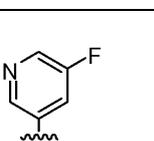
N° Ej.	Nombre	R ₃	Sal	Proc. ¹
145	N-{1-[5-cloro-3-(2-fluoropiridina-4-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
146	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
147	N-{1-[5-cloro-3-(6-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125
148	N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	125

[0515] Los procedimientos experimentales para los compuestos a continuación se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8

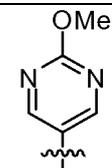
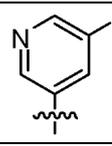
N° Ej.	Nombre	R ₃	Sal	Proc. ¹
149	N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	128
150	N-{1-[5-cloro-3'-metoxi-6-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	128
151	N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	128
152	N-{1-[5-cloro-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina		-	128

(Continuación)

N° Ej.	Nombre	R3	Sal	Proc. ¹
5 153	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3',4'-dimetoxi-6-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128
10 154	3,3'-dicloro- <i>N</i> ,2'-dimetilo-6'-(2-morfolina-4-iletoxi)-5'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida		-	128
15 155	<i>N</i> -{1-[5-cloro-4-metilo-3-[5-(morfolina-4-ilcarbonilo)piridina-3-ilo]-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128
20 156	<i>N</i> -{1-[5-cloro-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128
25 157	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128
30 158	<i>N</i> -(5-{3-cloro-2-metilo-6-(2-morfolina-4-iletoxi)-5-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)acetamida		-	128
35 159	3'-cloro-5-fluoro-2'-metilo-6'-(2-morfolina-4-iletoxi)-5'-[1-(9 <i>H</i> -purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida		-	128
40 160	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128
45 161	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128
50 162	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etilo}-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128

65

(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R3	Sal	Proc. ¹
161	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etil}o-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128
162	<i>N</i> -{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletoxi)fenilo]etil}o-9 <i>H</i> -purina-6-amina		-	128

Sintetizado según el procedimiento experimental del compuesto listado.

[0516] Datos de ¹H RMN (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400 o un espectrómetro Varian (o Mercury) 300) y datos espectrales de masas LCMS (MS) para los compuestos anteriores se proporciona a continuación en la Tabla 9.

Tabla 9

Nº Ej.	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ¹ H RMN
129	494,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,34 (s, 2 H), 8,26 - 8,18 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1 H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 9,4, 9,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 5,22 - 5,07 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,35 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
130	519,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 9,89 (s, 1 H), 8,22 - 8,15 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 7,22 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 7,12 - 7,05 (m, 1 H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 6,79 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1 H), 5,27 - 5,08 (m, 1 H), 1,99 (s, 3 H), 1,34 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
131	463,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,41 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,5 Hz, 2 H), 8,29 - 8,20 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 7,34 - 7,26 (m, 2 H), 7,17 - 7,10 (m, 3 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 5,25 - 5,09 (m, 1 H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 H)
132	464,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,99 (s, 1 H), 8,56 (s, 2 H), 8,26 - 8,18 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1 H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 9,7, 9,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 5,26 - 5,06 (m, 1 H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 H)
133	499,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,30 - 8,23 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,44 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,15 (m, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 6,96 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1 H), 5,23 - 5,09 (m, 1 H), 1,36 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
135	412,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,80 (s, 2 H), 8,24 - 8,16 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,63 (br s, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 5,88 - 5,72 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
136	437,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 10,1 (s, 1 H), 8,17 - 8,09 (m, 3 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2 H), 7,51 - 7,48 (m, 3 H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 5,89 - 5,73 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H)
137	384,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,20 - 8,09 (m, 3 H), 7,65 (br s, 1 H), 7,50 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 7,22 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1 H), 6,40 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 5,91 - 5,72 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)

(Continuación)

Nº Ej.	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ¹ H RMN
5 138	381,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,64 (dd, <i>J</i> = 4,4, 1,5 Hz, 2 H), 8,25 - 8,17 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,65 (br s, 1 H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 4,4, 1,5 Hz, 2 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 5,90 - 5,72 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
10 139	382,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 13,0 -12,8 (br s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 9,01 (s, 2 H), 8,28 - 8,19 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,68 (br s, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 5,88 - 5,74 (m, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
15 140	417,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,22 - 8,16 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 7,43 (s, 2 H), 5,88 - 5,75 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
20 134	540,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 12,9 (br s, 1 H), 8,30 (br s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1 H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1 H), 5,23 - 5,09 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 H)
25 135	479,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 12,9 (br s, 1 H), 8,29 (br s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,92 (s, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,34 - 7,27 (m, 2 H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 9,4, 9,1 Hz, 1 H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 6,64 (s, 2 H), 5,19 - 5,07 (m, 1 H), 1,34 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
30 142	458,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,28 - 8,23 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2 H), 7,85 (s, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 5,88 - 5,75 (m, 1 H), 3,47 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
35 143	397,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 12,9 (br s, 1 H), 8,44 (s, 2 H), 8,25 - 8,09 (m, 3 H), 7,52 (br s, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 6,85 (s, 2 H), 5,85 - 5,71 (m, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 H)
40 144	471,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 12,9 (s, 1 H), 8,46 - 8,42 (m, 1 H), 8,28 - 8,22 (m, 1 H), 8,14 - 8,09 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,64 - 7,57 (m, 2 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 5,87 - 5,73 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 2,76 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3 H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
45 145	399,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 13,0 (s, 1 H), 8,39 - 8,20 (m, 2 H), 8,20 - 8,06 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1 H), 7,41 (s, 2 H), 5,82 (s, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 1,52 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H)
50 146	411,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,35 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 8,25 - 8,20 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1 H), 5,88 - 5,74 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
55 147	399,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 8,27 - 8,11 (m, 4 H), 7,63 (s, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 5,88 - 5,74 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 1,52 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 H)
60 148	411,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8,34 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 8,25 - 8,06 (m, 3 H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 1,51 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H)
65 149	510,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,7 (s, 1 H), 8,22 - 8,10 (m, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 5,86 - 5,70 (m, 1 H), 4,11 - 3,94 (m, 1 H), 3,55 - 3,37 (m, 5 H), 2,46 - 2,35 (m, 2 H), 2,32 - 2,21 (m, 2 H), 2,21 - 2,11 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,48 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H)

ES 2 764 848 T3

(Continuación)

Nº Ej.	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ¹ H RMN
5 150	523,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (s, 1 H), 8,21 - 8,00 (m, 2 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1 H), 7,41 - 7,30 (m, 1 H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,3 Hz, 1 H), 6,89 - 6,74 (m, 2 H), 5,90 - 5,73 (m, 1 H), 4,05 - 3,92 (m, 1 H), 3,76 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4 H), 3,53 - 3,39 (m, 5 H), 2,41 - 2,22 (m, 2 H), 2,20 - 2,12 (m, 2 H), 2,11 - 2,01 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 1,49 - 1,48 (m, 3 H)
10 151	528,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 8,68 (s, 1 H), 8,54 (s, 0,5 H), 8,42 (s, 0,5 H), 8,18 - 7,99 (m, 3,5 H), 7,92 (s, 0,5 H), 7,70 (s, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 4,16 - 4,07 (m, 1 H), 3,43 (s, 5 H), 2,35 - 2,25 (m, 2 H), 2,24 - 2,14 (m, 2 H), 2,15 - 2,05 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H)
15 152	497,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 8,25 - 7,89 (m, 3 H), 7,74 (s, 0,33 H), 7,66 (s, 0,66 H), 7,57 - 7,48 (m, 1 H), 6,38 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 0,66 H), 6,31 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 0,33 H), 5,98 - 5,67 (m, 1 H), 4,28 - 4,00 (m, 1 H), 3,87 - 3,70 (m, 1 H), 3,65 - 3,33 (m, 7 H), 2,47 - 2,12 (m, 6 H), 2,02 (s, 2 H), 1,97 (s, 1 H), 1,59 - 1,39 (m, 3 H)
20 153	553,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (s, 1 H), 8,11 - 8,07 (m, 3 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 6,89 (s, 0,66 H), 6,84 - 6,71 (m, 1,33 H), 6,05 - 5,60 (m, 1 H), 3,99 - 3,95 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,73 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 H), 3,53 - 3,36 (m, 5 H), 2,41 - 2,23 (m, 2 H), 2,23 - 2,02 (m, 4 H), 2,00 (s, 3 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 3 H)
25 154	584,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,87 (s, 1 H), 8,39 (dd, <i>J</i> = 4,5, 4,5 Hz, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 - 7,47 (m, 1,5 H), 7,41 - 7,32 (m, 1 H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 0,5 H), 5,79 (s, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 3,44 (s, 5 H), 2,77 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 3 H), 2,38 - 2,25 (m, 2 H), 2,27 - 2,15 (m, 2 H), 2,15 - 2,05 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3 H)
30 155	607,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (s, 1 H), 8,66 - 8,61 (m, 1,5 H), 8,51 (s, 0,5 H), 8,27 - 8,20 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,90 (s, 0,5 H), 7,76 (s, 0,5 H), 7,70 (s, 1 H), 5,79 (br s, 1 H), 4,10 - 4,01 (m, 1 H), 3,68 - 3,55 (m, 6 H), 3,42 - 3,33 (m, 7 H), 2,32 - 2,24 (m, 2 H), 2,23 - 2,15 (m, 2 H), 2,11 - 2,05 (m, 2 H), 2,02 (s, 1,5 H), 1,99 (s, 1,5 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3 H)
35 156	572,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 9,01 (s, 1 H), 8,93 (s, 0,5 H), 8,81 (s, 0,5 H), 8,38 (s, 0,5 H), 8,26 - 8,18 (m, 1,5 H), 8,14 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 5,78 (br s, 1 H), 4,14 - 4,03 (m, 1 H), 3,40 - 3,36 (m, 5 H), 3,32 (s, 3 H), 2,30 - 2,24 (m, 2 H), 2,20 - 2,14 (m, 2 H), 2,12 - 2,05 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H)
40 157	524,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (br s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,15 - 8,06 (m, 2,5 H), 8,02 (m, 0,5 H), 7,69 - 7,63 (m, 1 H), 7,44 (s, 0,5 H), 7,29 (s, 0,5 H), 5,78 (br s, 1 H), 4,07 - 3,99 (m, 1 H), 3,84 (s, 1,5 H), 3,83 (s, 1,5 H), 3,42 - 3,38 (m, 5 H), 2,32 - 2,25 (m, 2 H), 2,21 - 2,13 (m, 2 H), 2,12 - 2,04 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H)
45 158	551,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (br s, 1 H), 10,6 - 10,6 (m, 1 H), 8,22 - 8,10 (m, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 5,77 (br s, 1 H), 4,05 - 3,96 (m, 1 H), 3,41 - 3,36 (m, 5 H), 2,38 - 2,27 (m, 2 H), 2,20 - 2,13 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,09 - 2,04 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H)
50 159	554,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (br s, 1 H), 8,19 - 8,05 (m, 4 H), 7,72 - 7,64 (m, 2,5 H), 7,61 (s, 0,5 H), 7,58 (s, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 0,5 H), 7,32 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 0,5 H), 5,77 (br s, 1 H), 4,08 - 4,01 (m, 1 H), 3,40 - 3,35 (m, 5 H), 2,33 - 2,27 (m, 2 H), 2,19 - 2,12 (m, 2 H), 2,08 - 2,02 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 3 H)
55 160	542,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (br s, 1 H), 8,17 - 8,10 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,97 - 7,94 (m, 0,5 H), 7,87 - 7,80 (m, 1 H), 7,67 - 7,64 (m, 1,5 H), 5,78 (br s, 1 H), 4,08 - 4,01 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,42 - 3,39 (m, 5 H), 2,41 - 2,30 (m, 2 H), 2,24 - 2,17 (m, 2 H), 2,14 - 2,07 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H), 1,48 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H)

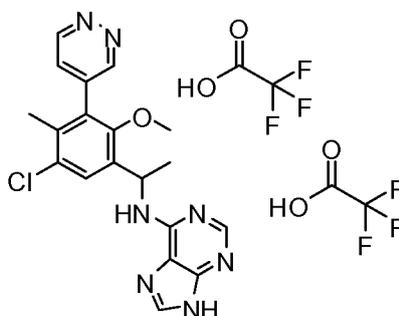
65

(Continuación)

Nº Ej.	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ¹ H RMN
5 161	525,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (br s, 1 H), 8,64 - 8,54 (m, 2 H), 8,20 - 8,10 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 5,77 (br s, 1 H), 4,09 - 4,04 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,43 - 3,34 (m, 5 H), 2,41 - 2,29 (m, 2 H), 2,25 - 2,19 (m, 2 H), 2,13 - 2,09 (m, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H)
10 162	512,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 12,9 (br s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,44 (s, 0,5 H), 8,33 (s, 0,5 H), 8,19 - 8,11 (m, 2 H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 0,5 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 0,5 H), 7,69 (s, 1 H), 5,77 (br s, 1 H), 4,10 - 4,01 (m, 1 H), 3,42 - 3,38 (m, 5 H), 2,32 - 2,27 (m, 2 H), 2,23 - 2,16 (m, 2 H), 2,13 - 2,05 (m, 2 H), 2,00 (s, 3 H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H)

Ejemplo 163. *N*-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-piridazin-4-ilfenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

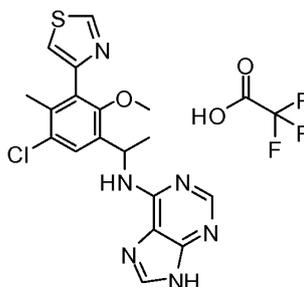
[0517]



[0518] Una mezcla de *N*-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (0,030 g, 0,062 mmol, del Ejemplo 113, paso 2 intermedio quirral), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridazina (0,015 g, 0,075 mmol, de Milestone Pharmtech), solución de carbonato de sodio 1 M (0,15 mL, 0,16 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,3 mg, 0,0037 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, después se calentó a 90°C durante la noche. La reacción enfriada se trató directamente con cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (0,1 ml, 0,6 mmol) a temperatura ambiente (ta) durante ~ 30 minutos. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₁₉H₁₉ClN₇O (M+H)⁺: m/z = 396,1; encontrado: 396,1.

Ejemplo 164. *N*-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina trifluoroacetato

[0519]



Paso 1. 1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]etanona

[0520] Se añadió 4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (2,2 ml, 15 mmol) a una mezcla de 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (2,0 g, 6,2 mmol, del Ejemplo 60, Paso 2), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (32 mg, 0,12 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,20 g, 0,49 mmol) y trietilamina (2,6 ml, 18 mmol) en 1,4-dioxano (3,7 ml) bajo N₂ y luego la mezcla se desgasificó con N₂. La reacción se calentó luego a 100°C durante 3

h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (1,3 g, 65%). LCMS calculada para $C_{16}H_{23}BClO_4$ (M+H)⁺: m/z = 325,1; encontrado: 325,1.

5 **Paso 2. 1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)fenilo]etanona**

10 **[0521]** En un vial de microondas se añadió 1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]etanona (0,040 g, 0,12 mmol), 4-bromo-1,3-tiazol (0,024 g, 0,15 mmol), solución de carbonato de sodio 1 M (0,30 mL, 0,31 mmol), 1,4-dioxano (1 mL) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,5 mg, 0,0074 mmol). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, y después se calentó a 95°C durante la noche. La reacción enfriada se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{13}H_{13}ClNO_2S$ (M+H)⁺: m/z = 282,0; encontrado: 282,0.

15 **Paso 3. 1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)fenilo]etanamina**

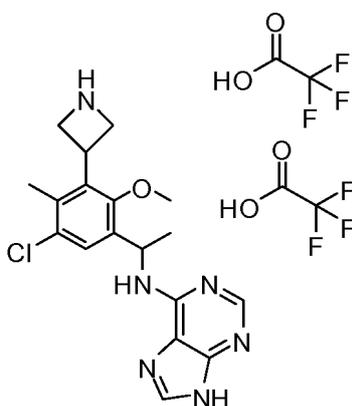
20 **[0522]** Una mezcla de 1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)fenilo]etanona (6,0 mg, 0,021 mmol), acetato de amonio (20 mg, 0,2 mmol) y cianoborohidruro de sodio 1,0 M en THF (0,053 mL, 0,053 mmol) en metanol (0,05 mL)/acetonitrilo (0,05 mL) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución sat. de NaHCO₃, extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto bruto, que se usó en el siguiente paso directamente. LCMS calculada para $C_{13}H_{13}ClNOS$ (M-NH₂)⁺: m/z = 266,1; encontrado: 266,0.

25 **Paso 4. N-[1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)fenilo]etilo]-9H-purina-6-amina trifluoroacetato**

30 **[0523]** Una mezcla de 1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)fenilo]etanamina (5,5 mg, 0,019 mmol), 6-bromo-9H-purina (5,8 mg, 0,029 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,010 ml, 0,058 mmol) en etanol (0,1 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{18}H_{18}ClN_6OS$ (M+H)⁺: m/z = 401,1; encontrado: 401,0.

35 **Ejemplo 165. N-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)**

40 **[0524]**



45 **Paso 1. *tert*-Butilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato**

50 **[0525]** Zinc (0,227 g, 3,48 mmol) se suspendió con 1,2-dibromoetano (0,0434 g, 0,231 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4,1 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,029 ml, 0,23 mmol) gota a gota y la agitación continuó durante 1 h. Una solución de *tert*-butilo 3-yodoacetidina-1-carboxilato de metilo (0,82 g, 2,9 mmol, de Oakwood) se añadió entonces en DMF (3 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 h antes de una mezcla de 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (0,987 g, 3,04 mmol, del Ejemplo 60, Paso 2), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,052 g, 0,057 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (0,027 g, 0,12 mmol) en DMF (8 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y solución sat. de NH₄Cl. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,57 g, 56%). LCMS calculada para $C_{18}H_{24}ClNO_4Na$ (M+Na)⁺: m/z = 376,1; encontrado: 376,1.

Paso 2. *terc*-Butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]acetidina-1-carboxilato

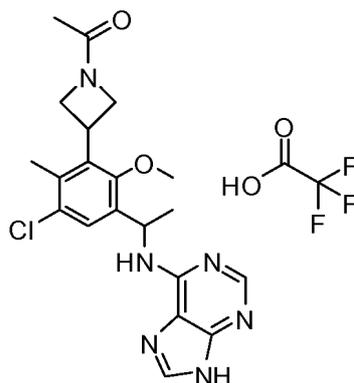
[0526] Una mezcla de *terc*-butilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato (0,56 g, 1,6 mmol), acetato de amonio (1,0 g, 20 mmol) y cianoborohidruro de sodio 1,0 M en THF (4,0 mL, 4,0 mmol) en metanol (4 ml)/acetonitrilo (4 ml) se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución sat. de NaHCO₃, extraída con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto bruto, que se usó en el siguiente paso sin más purificaciones. LCMS calculada para C₁₈H₂₇ClN₂O₃Na (M+Na)⁺: m/z = 377,2; encontrado: 377,1.

Paso 3. *N*-[1-(3-Acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0527] Una mezcla de *terc*-butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]acetidina-1-carboxilato (0,36 g, 1,0 mmol), 6-bromo-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina (0,43 g, 1,5 mmol, del Ejemplo 108, Paso 1) y DIPEA (0,53 ml, 3,0 mmol) en etanol (6 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para dar *terc*-butilo 3-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-ilo]amino]etilo)fenilo]acetidina-1-carboxilato de metilo. LCMS calculada para C₂₈H₃₈ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 557,3; encontrado: 557,3. El intermedio Boc aislado se trató con ácido trifluoroacético (0,8 ml, 10 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se separó hasta sequedad para dar el producto deseado como sal de TFA. Se purificaron 4 mg de la sal en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₁₈H₂₂ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 373,2; encontrado: 373,1

Ejemplo 166. *N*-[1-[3-(1-Acetilacetidina-3-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-9*H*-purina-6-amina trifluoroacetato

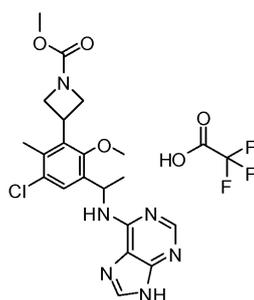
[0528]



[0529] Se añadió anhídrido acético (2,0 mL, 0,021 mmol) a una solución de *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato) (8,5 mg, 0,014 mmol, del Ejemplo 165) y DIPEA (0,015 ml, 0,085 mmol) en metileno cloruro (0,5 ml) a 0°C y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla cruda se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₀H₂₄ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 415,2; encontrado: 415,1

Ejemplo 167. Metilo 3-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]acetidina-1-carboxilato trifluoroacetato

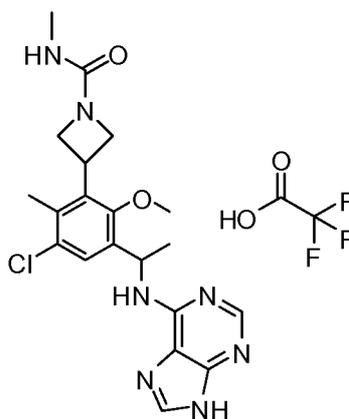
[0530]



[0531] Se añadió cloroformiato de metilo (1,6 µl, 0,021 mmol) a una solución de *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato) (8,5 mg, 0,014 mmol, del Ejemplo 165) y DIPEA (0,015 mL, 0,085 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL) a 0°C y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla cruda se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₀H₂₄ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 431,2; encontrado: 431,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (1H, br s), 8,18 (2H, m), 7,46 (1H, s), 5,68 (1H, m), 4,31 (3H, m), 4,14 (1H, m), 4,02 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,55 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,44 (3H, d, *J* = 6,9 Hz) ppm.

10 Ejemplo **168.** **3-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-*N*-metilacetidina-1-carboxamida trifluoroacetato**

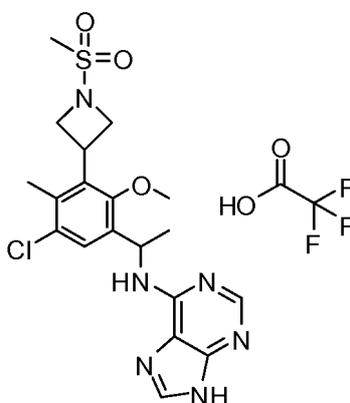
[0532]



[0533] Se añadió isocianato de metilo (1,3 µl, 0,021 mmol) a una solución de *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato) (8,5 mg, 0,014 mmol, del Ejemplo 165) y DIPEA (0,015 mL, 0,085 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL) a 0°C y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla cruda se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₀H₂₅ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 430,2; encontrado: 430,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (1H, br s), 8,18 (2H, m), 7,44 (1H, s), 6,31 (1H, m), 5,68 (1H, m), 4,20 (3H, m), 3,96 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,44 (3H, d, *J* = 6,9 Hz) ppm.

40 Ejemplo **169.** ***N*-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[1-(metilsulfonilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9*H*-purina-6-trifluoroacetato de amina**

[0534]

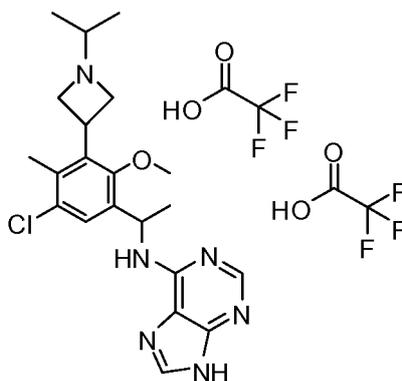


[0535] Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,6 µl, 0,021 mmol) a una solución de *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato) (8,5 mg, 0,014 mmol, del Ejemplo 165) y DIPEA (0,015 mL, 0,085 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL) a 0°C y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla cruda se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₁₉H₂₄ClN₆O₃S(M+H)⁺: m/z = 451,1; encontrado: 451,0. ¹H

RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (1H, br s), 8,15 (2H, m), 7,48 (1H, s), 5,67 (1H, m), 4,21 (3H, m), 4,05 (1H, m), 3,96 (1H, m), 3,76 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J = 6,9$ Hz) ppm.

Ejemplo 170. *N*-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenil]etilo}-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0536]



25 *Paso 1. Bencilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato*

[0537] Zinc (1,15 g, 17,6 mmol) se suspendió con 1,2-dibromoetano (0,101 ml, 1,17 mmol) en DMF (21 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,149 ml, 1,17 mmol) gota a gota y la agitación continuó durante 1 h. Luego se agregó una solución de 3-yodoacetidina-1-carboxilato de bencilo (4,6 g, 15 mmol, de Pharmablock) en DMF (20 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 h antes de una mezcla de 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (5,0 g, 15 mmol, del Ejemplo 60, Paso 2), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,27 g, 0,29 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (0,14 g, 0,59 mmol) en DMF (40 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se repartió entre éter y solución sat. de NH_4Cl . La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 20% EtOAc en hexano) para dar el producto deseado (2,5 g, 44%). LCMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 338,1$; encontrado: 388,1.

Paso 2. Bencilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]acetidina-1-carboxilato

[0538] Se añadió tetraetanolato de titanio (2,70 ml, 12,9 mmol) a una mezcla de bencilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato (2,5 g, 6,4 mmol) en amoníaco 2,0 M en etanol (16,1 ml, 32,2 mmol) a 0°C. La solución se agitó a 60°C bajo N_2 durante la noche. Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,366 g, 9,67 mmol) a la mezcla anterior a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se inactivó con amoníaco 2 M en agua y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el producto deseado (2,47 g, 98%). LCMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 389,2$; encontrado: 389,1.

Paso 3. Bencilo 3-(3-{1-[(terc-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato

[0539] Di-terc-butildicarbonato (2,8) g, 13 mmol) se añadió a una mezcla de 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]acetidina-1-carboxilato de bencilo (2,47 g, 6,35 mmol) y DIPEA (3,3 ml, 19 mmol) en THF (32 ml). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución sat. de NaHCO_3 , extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se purificaron sobre sílice gel (eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (1,8 g, 58%). LCMS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: $m/z = 511,2$; encontrado: 511,0. El material se aplicó en HPLC quiral (columna ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con EtOH al 20% en hexanos a 15 ml/min, carga de columna ~ 20 mg/inyección) para separar los dos enantiómeros. (Tiempos de retención: 7,08 min y 8,46 min).

60 *Paso 4. terc-Butilo[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamat*

[0540] Bencilo 3-(3-{1-[(terc-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato (720 mg, 1,5 mmol) (segundo pico de la separación quiral del paso anterior) y 5% de paladio sobre carbono (100 mg) se combinaron en metanol (40 ml), a lo que se añadió HCl 0,25 M en agua (11 ml, 2,8 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo presión de balón de H_2 a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se filtró la suspensión, se neutralizó con solución sat. de NaHCO_3 , concentrada y extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron

sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto deseado (0,4 g). LCMS calculada para C₁₈H₂₈ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 355,2; encontrado: 355,1.

Paso 5. *terc*-Butilo {1-[5-cloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}carbamato

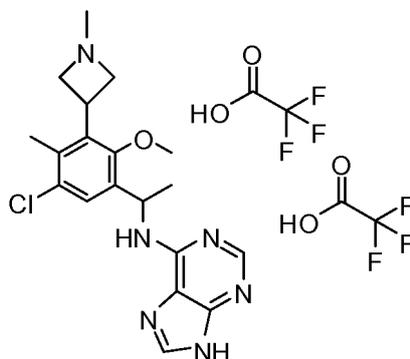
[0541] A una mezcla de *terc*-butilo[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato (20 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml)/metanol (0,2 ml)/THF(0,2 ml) se añadió acetona (48 µl, 0,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó luego con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto crudo. LCMS calculada para C₂₁H₃₄ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 397,2; encontrado: 397,2.

Paso 6. *N*-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0542] El *terc*-butilo {1-[5-cloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}carbamato (19 mg, 0,048 mmol) se trató con 4,0 M HCl en dioxano (60 ml, 0,24 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad para dar diclorhidrato de 1-[5-cloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etanamina. Una mezcla de la sal de HCl, 6-bromo-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina (20 mg, 0,072 mmol, del Ejemplo 108, Paso 1) y DIPEA (42 ml, 0,24 mmol) en etanol (0,3 mL) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se trató con HCl 6,0 M en agua (80 µl, 0,5 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se purificó en LCMS prep. (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%), a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₁H₂₈ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 415,2; encontrado: 415,1.

Ejemplo 171. *N*-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0543]



Paso 1. Bencilo 3-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-carboxilato

[0544] Bencilo 3-(3-{1-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato (0,45 g, 0,92 mmol, del Ejemplo 170, Paso 3, intermedio quiral) y se trató con 4,0 M HCl en dioxano (2 ml, 8 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se separó luego hasta sequedad para dar 3-{3-[1-aminoetilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}acetidina-1-carboxilato de bencilo como una sal de HCl. LCMS calculada para C₂₁H₂₆ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 389,2; encontrado: 389,1. Una mezcla de la sal HCl anterior, 6-bromo-9*H*-purina (0,20 g, 1,0 mmol) y DIPEA (0,80 ml, 4,6 mmol) en etanol (9 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 5% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado (0,25 g, 55% en 2 pasos). LCMS calculada para C₂₆H₂₈ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 507,2; encontrado: 507,1.

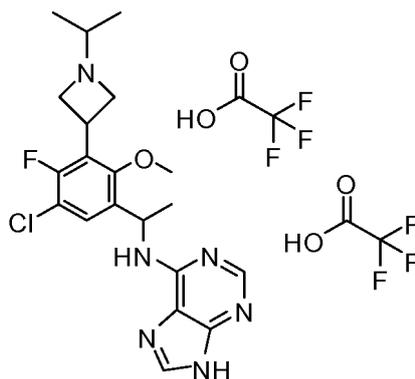
Paso 2. *N*-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0545] Bencilo 3-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-carboxilato (255 mg, 0,503 mmol) y 5 el % de paladio (125 mg) se combinó en metanol (15 ml), al que se añadió HCl 0,25 M en agua (5,0 ml, 1,2 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo presión de balón de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y se concentró para dar *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina. LCMS calculada para C₁₈H₂₂ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 373,2; encontrado: 373,1. El intermedio de acetidina preparado anteriormente se combinó con DIPEA (0,26 ml, 1,5 mmol) en metanol (0,5 ml)/acetonitrilo (0,5 ml)/THF(0,5 ml), seguido de la adición de formaldehído al 37% (0,19 ml, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,32 g, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₁₉H₂₄ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 387,2; encontrado: 387,1.

Ejemplo 172. N-{1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etil}-9H-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0546]



Paso 1. 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona

[0547] A 4-cloro-3-fluorofenol (20 g, 100 mmol, de Aldrich) se le añadió cloruro de acetilo (14,1 mL, 199 mmol) en atmósfera de N₂ con agitación. La mezcla resultante se convirtió en una solución transparente a temperatura ambiente y se calentó a 60°C durante 2 h. A la mezcla resultante se le añadió tricloruro de aluminio (25,0 g, 187 mmol) en porciones y la mezcla se calentó a 180°C durante 30 minutos. Los sólidos se disolvieron lentamente a alta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente mientras el matraz se agitó cuidadosamente para que el sólido formara una capa delgada dentro del matraz y luego se inactivó lentamente con 1,0 N HCl (300 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo y se agitó durante una noche. El precipitado amarillo se lavó bien con agua y se secó al vacío para dar el producto deseado como un sólido amarillo (23,8 g), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2. 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxi-3-yodofenilo)etanona

[0548] Una solución de 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (23,8 g, 126 mmol) en ácido acético (100 ml) se trató con N-yodosuccinimida (34,1 g, 151 mmol) y se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se inactivó con solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado para usar en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3. 1-(5-cloro-4-fluoro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona

[0549] 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxi-3-yodofenilo)etanona (13 g, 41 mmol) se disolvió en DMF (41,3 ml). Se añadió yoduro de metilo (3,9 ml, 62 mmol) seguido de carbonato de potasio (11 g, 83 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (10 g, 70%). LCMS calculada para C₉H₈ClFIO₂ (M+H)⁺: m/z = 328,9; encontrado: 328,9.

Paso 4. terc-Butilo 3-(3-acetilo-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)acetidina-1-carboxilato

[0550] El zinc (0,682 g, 10,4 mmol) se suspendió con 1,2-dibromoetano (0,060 ml, 0,69 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (0,088 ml, 0,69 mmol) y se continuó agitando durante 1 h. Luego se agregó una solución de terc-butilo 3-yodoacetidina-1-carboxilato (2,5 g, 8,7 mmol, de Oakwood) en DMF (10 mL) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 h antes de una mezcla de 1-(5-cloro-4-fluoro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona (3,0 g, 9,1 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,16 g, 0,17 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (0,081 g, 0,35 mmol) en DMF (20 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se repartió entre éter y solución sat. de NH₄Cl. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 25% EtOAc en hexanos) para dar el

producto deseado (0,8 g). LCMS calculada para $C_{17}H_{21}ClFNO_4Na$ (M+Na)⁺: m/z = 380,1; encontrado: 380,1.

Paso 5. *terc*-Butilo 3-[3-cloro-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato

5 **[0551]** A una solución de *terc*-butilo 3-(3-acetilo-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)acetidina-1-carboxilato (0,17 g, 0,48 mmol) en metanol (3 ml) enfriado a 0°C se añadió tetrahidroborato de sodio (0,022 g, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el producto deseado (0,19 g). LCMS calculada para $C_{17}H_{23}ClFNO_4Na$ (M+Na)⁺: m/z = 382,1; encontrado: 382,0.

10

Paso 6. *terc*-Butilo 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-2-fluoro-6-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato

15 **[0552]** Se añadió cloruro cianúrico (140 mg, 0,78 mmol) a DMF (0,059 ml, 0,77 mmol) a temperatura ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (10 min), se añadió cloruro de metileno (4 ml), seguido de *terc*-butilo 3-[3-cloro-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato (197 mg, 0,547 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla resultante se diluyó luego con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, agua y salmuera, secada sobre $MgSO_4$, concentrada y purificada en gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 0 al 30% en hexanos) para dar el producto deseado (110 mg, 53%).

20

Paso 7. *terc*-Butilo 3-[3-(1-azidoetilo)-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato

25 **[0553]** Una mezcla de 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-2-fluoro-6-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato (0,070 g, 0,18 mmol) y azida de sodio (0,036 g, 0,56 mmol) en DMF (0,66 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de diluir con éter, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar la azida en bruto que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_{17}H_{22}ClFN_4O_3Na$ (M+Na)⁺: m/z = 407,1; encontrado: 407,0.

30

Paso 8. 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 **[0554]** A una solución agitada de *terc*-butilo 3-[3-(1-azidoetilo)-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato (0,084 g, 0,22 mmol) en THF (1 ml)/agua (0,2 ml) se añadió 1,0 M trimetilfosfina en THF (0,33 ml, 0,33 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el producto deseado para usar en el siguiente paso sin purificación adicional.

40

Paso 9. *N*-[1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo]-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

45 **[0555]** Una mezcla de *terc*-butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato (22,5 mg, 0,0627 mmol), 6-bromo-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina (24 mg, 0,085 mmol, del Ejemplo 108, Paso 1) y DIPEA (33 mL, 0,19 mmol) en etanol (1,0 ml) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se diluyó con solución sat. de $NaHCO_3$, extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar *terc*-butilo 3-[3-cloro-2-fluoro-6-metoxi-5-(1-[[9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-ilo]amino]etilo]fenilo]acetidina-1-carboxilato de metilo (34 mg). LCMS calculada para $C_{27}H_{35}ClFN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 561,2; encontrado: 561,2. El producto de acoplamiento preparado anteriormente se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar *N*-[1-(3-azetidino-3-ilo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-9*H*-dihidrocloruro-purina-6-amina. La sal de HCl resultante se disolvió en metanol (0,2 ml)/acetonitrilo (0,2 ml)/THF (0,2 ml) y se trató con DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) hasta que el sólido se disolvió. Se añadió acetona (0,05 ml, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,066 g, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{20}H_{25}ClFN_6O$ (M+H)⁺: m/z = 419,2; encontrado: 419,1. ¹H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,96 (1H, m), 8,41 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,53 (1H, s), 5,69 (1H, m), 4,52 (2H, m), 4,26 (1H, m), 4,12 (2H, m), 3,77 (3H, s), 2,08 (3H, m), 1,46 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,11 (6H, m) ppm.

50

55

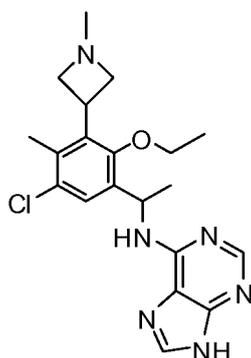
Ejemplo 173. *N*-[1-[5-cloro-2-etoxi-4-metilo-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo]-9*H*-purina-6-amina

60

[0556]

65

65



5

10

15 **Paso 1. 1-(5-cloro-2-etoxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona**

[0557] 1-(5-cloro-2-hidroxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (18,9 g, 60,9 mmol, del Ejemplo 60, Paso 1) se disolvió en DMF (61 ml). Se añadió yodoetano (7,3 ml, 91 mmol) seguido de carbonato de potasio (17,0 g, 120 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (18,9 g, 91,7%). LCMS calculada para C₁₁H₁₃ClIO₂ (M+H)⁺: m/z = 339,0; encontrado: 339,0.

20

25 **Paso 2. Bencilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato**

[0558] El zinc (0,967 g, 14,8 mmol) se suspendió con 1,2-dibromoetano (0,085 ml, 0,98 mmol) en DMF (17 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,13 ml, 0,98 mmol) gota a gota y la agitación continuó durante 1 h. Luego se agregó una solución de 3-yodoacetidina-1-carboxilato de bencilo (3,9 g, 12 mmol, de Pharmablock) en DMF (10 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 h antes de una mezcla de 1-(5-cloro-2-etoxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (4,4 g, 13 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,22 g, 0,24 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (0,12 g, 0,50 mmol) en DMF (30 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se repartió entre éter y solución sat. de NH₄Cl. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (3,87 g, 78%). LCMS calculada para C₂₂H₂₅ClNO₄ (M+H)⁺: m/z = 402,1; encontrado: 402,1.

25

30

35

Paso 3. Bencilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]acetidina-1-carboxilato

[0559] Se añadió tetraetanolato de titanio (3,3 ml, 16 mmol) a una mezcla de bencilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato (3,2 g, 8,0 mmol) en amoníaco 2,0 M en etanol (19,9 ml, 39,8 mmol) a 0°C. La solución se agitó a 60°C bajo N₂ durante la noche. Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,452 g, 11,9 mmol) a la mezcla resultante a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla se enfrió luego con amoníaco 2 M en agua y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto deseado (2,99 g, 93%). LCMS calculada para C₂₂H₂₈ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 403,2; encontrado: 403,2.

40

45

Paso 4. Bencilo 3-(3-[1-((terc-butoxicarbonilo)amino)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato

[0560] Di-terc-butildicarbonato (3,2) g, 15 mmol) se añadió a una mezcla de 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]acetidina-1-carboxilato de bencilo (2,99 g, 7,42 mmol) y DIPEA (3,9 ml, 22 mmol) en THF (37 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución sat. de NaHCO₃, extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 25% EtOAc en hexano) para dar el producto deseado (2,1 g, 56%). LCMS calculada para C₂₇H₃₅ClN₂O₅Na (M+Na)⁺: m/z = 525,2; encontrado: 525,2. El material se aplicó en HPLC quiral (columna ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con EtOH al 20% en hexanos a 15 ml/min, carga de columna ~ 20 mg/inyección) para separar los dos enantiómeros. (Tiempos de retención: 7,08 min y 8,46 min).

50

55

60

Paso 5. Bencilo 3-(3-[3-cloro-6-etoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]acetidina-1-carboxilato

[0561] Bencilo 3-(3-[1-((terc-butoxicarbonilo)amino)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)acetidina-1-carboxilato (65 mg, 0,13 mmol, segundo pico de separación quiral en el paso anterior) fue tratado con 4,0 M HCl en dioxano (0,4 mL, 2 mmol) en cloruro de metileno (0,4 mL, 6 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar hidrocloreuro de bencilo 3-[3-[1-aminoetilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]acetidina-1-carboxilato. LCMS calculada para C₂₂H₂₈ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 403,2; encontrado: 403,1. Una mezcla de la sal HCl anterior, 6-bromo-9H-purina (31 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,65 mmol) en etanol (1 ml) se calentó a 100°C durante la

65

noche. La mezcla se diluyó con solución sat. de NaHCO_3 , extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar el producto deseado (83 mg). LCMS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 521,2$; encontrado: 521,1.

5 **Paso 6. N-[1-[5-cloro-2-etoxi-4-metilo-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo]-9H-purina-6-amina**

10 **[0562]** Bencilo 3-{3-cloro-6-etoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-carboxilato (83 mg, 0,16 mmol) y 5% de paladio (74 mg) se combinó en metanol (5 ml), a lo que se añadió HCl 0,25 M en agua (1,6 ml, 0,40 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo presión de balón de H_2 a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y se concentró para dar N-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina. LCMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 387,2$; encontrado: 387,1. La acetidina preparada anteriormente se combinó con DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) en metanol (0,5 ml)/acetonitrilo (0,5 ml)/THF(0,5 ml), seguido de la adición de formaldehído al 37% (0,1 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,17 g, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con MeOH y se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar El producto deseado. LCMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 401,2$; encontrado: 401,1.

20 **Ejemplo 174. N-[1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-piperidina-4-ilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]etilo]-9H-purina-6-amina tris(trifluoroacetato)**

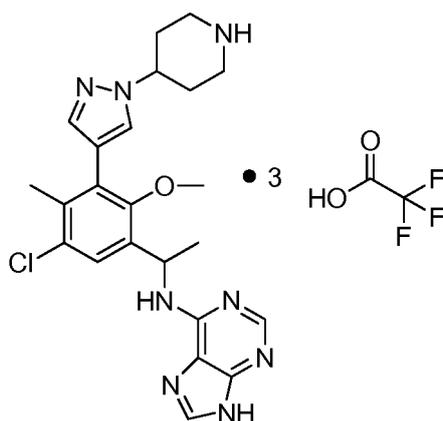
[0563]

25

30

35

40



45 **Paso 1** *terc-Butilo* 4-{4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino]etilo)fenilo]-1H-pirazol-1-ilo}piperidina-1-carboxilato

[0564]

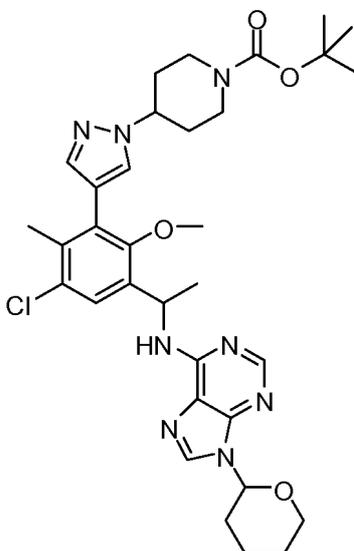
45

50

55

60

65



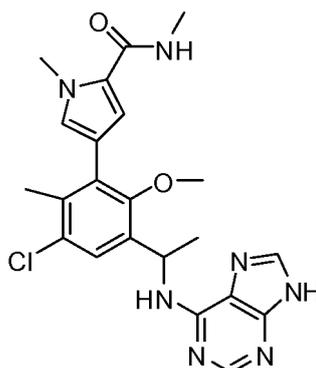
[0565] En un vial de microondas se añadió *N*-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (0,032 g, 0,066 mmol, del Ejemplo 113, Etapa 2, el compuesto intermedio quiral), *tert*-butilo 4-[4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1*H*-pirazol-1-ilo]piperidina-1-carboxilato de metilo (0,030 g, 0,080 mmol, de bloques combinados), carbonato de sodio (0,014 g, 0,13 mmol), 1,4-dioxano (0,6 ml)/agua (0,2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,6 mg, 0,0040 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, y después se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (0,040 g) que se usó en el siguiente paso directamente. LCMS calculada para C₃₃H₄₄ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 651,3; encontrado: 651,2.

10 **Paso 2.** *N*-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-piperidina-4-ilo-1*H*-pirazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina tris(trifluoroacetato)

[0566] *tert*-Butilo 4-[4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo))-9*H*-purina-6-ilo]amino]etilo]fenilo]-1*H*-pirazol-1-ilo]piperidina-1-carboxilato (0,040 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,4 ml) y después con TFA (0,4 ml) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar a sequedad, el residuo se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₃H₂₈ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 467,2; encontrado: 467,2.

20 **Ejemplo 175.** 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-*N*,1-dimetilo-1*H*-pirrol-2-carboxamida

[0567]



40 **Paso 1.** 2-Bencilo 1-*tert*-butilo 4-yodo-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato

[0568] Una mezcla de 2,2,2-tricloro-1-(4-yodo-1*H*-pirrol-2-ilo)etanona (15,0 g, 44,3 mmol, de Ryan Scientific), alcohol bencílico (9,2 mL, 89 mmol), y trietilamina (8,0 ml, 58 mmol) se calentó a 60°C con agitación durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de di-*tert*-butilo (10,6 g, 48,8 mmol), 4-dimetilaminopiridina (542 mg, 4,43 mmol) y cloruro de metileno (75,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó luego con EtOAc y se lavó con agua, ácido cítrico acuoso, salmuera, se secó y se concentró. El producto se aisló por cromatografía eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos. LCMS calculada para C₁₇H₁₈INO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 450,0; encontrado: 450,0.

50 **Paso 2.** 2-Bencilo 1-*tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato

[0569] A -78°C a una solución de 2-bencilo 1-*tert*-butilo 4-yodo-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de dimetilo (10,0 g, 23,4 mmol), y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (9,6 ml, 47 mmol) en THF (120 ml) se añadió gota a gota una solución de *n*-butilo litio 2,5 M en hexano (11,2 ml, 28,1 mmol) con agitación. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 35 minutos y luego se añadió *n*-butilo litio 2,5 M en hexano (1,87 ml, 4,68 mmol) y se agitó durante otros 30 minutos. La reacción fue apagada con solución sat. de NH₄Cl y luego diluida con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua dos veces, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El producto se aisló por cromatografía eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos. LCMS calculada para C₁₉H₂₃BNO₆ (M-[Bu+1]+1)⁺: m/z = 372,2; encontrado: 372,2.

60 **Paso 3.** Bencilo 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1*H*-pirrol-2-carboxilato

[0570] 2-Bencilo 1-*tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato (0,5 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y luego se añadió 4N HCl en dioxano (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en DMF (4 ml). A la solución resultante se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,08 g, 2,0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C

durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,11 ml, 2,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción fue apagada con solución sat. de NH₄Cl y luego diluida con EtOAc. Después de la separación de las capas, la fase orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto bruto deseado que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculada para C₁₉H₂₅NO₄ (M+H)⁺: m/z = 342,2; encontrado: 342,2.

Paso 4. Bencilo 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino]etilo)fenilo]-1-metilo-1H-pirrol-2-carboxilato

[0571] Una mezcla de *N*-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina (0,032 g, 0,066 mmol, del Ejemplo 113, Paso 2, intermedio quiral), bencilo 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0,027 g, 0,080 mmol), carbonato de sodio (0,16 ml, 0,17 mmol), 1,4-dioxano (0,6 ml)/agua (0,2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,6 mg, 0,0040 mmol) se desgasificó con N₂ durante 5 minutos, después se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. NaHCO₃, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto (20 mg, 50%) se purificó por cromatografía eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en CH₂Cl₂. LCMS calculada para C₃₃H₃₆ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 615,2; encontrado: 615,2.

Paso 5. 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-1-metilo-1H-pirrol-2-ácido carboxílico

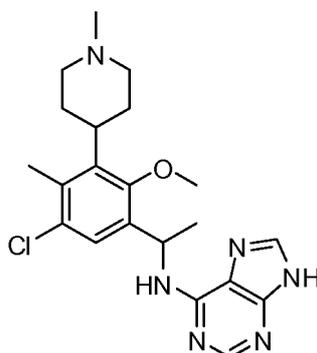
[0572] Se añadió Pd/C (5%, 20 mg) a una solución de 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino]etilo)fenilo]-1-metilo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (20 mg) en metanol (2,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de balón de H₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y al filtrado se añadió HCl conc. (30 mL). La mezcla se agitó durante 0,5 h para eliminar el grupo THP. El disolvente se eliminó para producir el producto bruto que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculada para C₂₁H₂₂ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 441,1; encontrado: 441,2.

Paso 6. 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-*N*,1-dimetilo-1H-pirrol-2-carboxamida

[0573] 2,0 M de metilamina en THF (0,2 ml, 0,4 mmol) se añadió a una solución de 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-1-metilo-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (10,0 mg, 0,02 mmol) y benzotriazol-1-iloxitrina(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (24 mg, 0,054 mmol) en DMF (0,8 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (33 µl, 0,24 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a un caudal de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₂H₂₅CN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 454,2; encontrado: 454,2.

Ejemplo 176. *N*-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilpiperidina-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina

[0574]



Paso 1 Bencilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-carbamato

[0575] Se añadió cloroformiato de bencilo (0,41 ml, 2,8 mmol) a una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)clorhidrato de etanamina (0,50 g, 1,6 mmol, preparado a partir del Ejemplo 113, paso 1, intermedio quiral) y carbonato de sodio (670 mg, 6,3 mmol) en cloruro de metileno (5 ml)/agua (1 ml) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (0,5 g, 76%). LCMS calculada para C₁₈H₁₉BrClNO₃Na (M+Na)⁺: m/z = 434,0; encontrado: 434,1.

Paso 2. *tert*-Butilo 4-[3-(1-[[benciloxi]carbonilo]amino)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-

carboxilato

[0576] Una mezcla de bencilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato (0,48 g, 1,2 mmol), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,40 g, 1,3 mmol, de Aldrich), carbonato de sodio (250 mg, 2,3 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (110 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml)/agua (1 ml) se colocó al vacío y luego se rellenó con N₂. La reacción se agitó a 95°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (0,55 g, 90%). LCMS calculada para C₂₈H₃₅ClN₂O₅Na (M+Na)⁺: m/z = 537,2; encontrado: 537,3.

Paso 3. terc-Butilo 4-{3-[1-aminoetilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-piperidina-1-carboxilato

[0577] Platino sobre carbono (10% en peso de carga (base seca)), se añadió carbono de matriz activada, 200 mg) a una solución de terc-butilo 4-[3-(1-[(benciloxi)carbonilo]amino)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (200 mg, 0,388 mmol) en etanol (30 ml)/HCl 0,25 M en agua (3,9 ml, 0,97 mmol) y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 30 psi de atmósfera de hidrógeno por 3 d. La mezcla se ajustó a pH básico con amoníaco y luego se eliminó el disolvente. El residuo se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto deseado (0,15 g) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculada para C₂₀H₃₂ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 383,2; encontrado: 383,3.

Paso 4. 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina

[0578] A una solución de 6-cloropurina (2,70 g, 17,5 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,14 g, 0,71 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió dihidropirano (2,39 ml, 26,2 mmol). La suspensión se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con solución de Na₂CO₃ al 2,5% (100 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite se trató con hexanos (100 ml) y se agitó. La capa de hexanos se decantó. El aceite solidificó al dejar reposar para dar el producto deseado (4,17 g, 98%).

Paso 5. terc-Butilo 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino)etilo]fenilo]piperidina-1-carboxilato

[0579] Una mezcla de terc-butilo 4-[3-[1-aminoetilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piperidina-1-carboxilato (150 mg, 0,392 mmol), 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (122 mg, 0,509 mmol), y bicarbonato de sodio (35 mg, 0,41 mmol) en 1-butanol (4,7 ml) se desgasificó con N₂ para ~ 5 minutos. La mezcla se calentó a 110°C durante 3 h bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado (0,25 g). LCMS calculada para C₃₀H₄₂ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 585,3; encontrado: = 585,3.

Paso 6. N-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-piperidina-4-ilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina

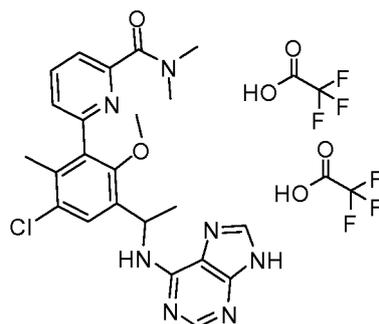
[0580] 4,0 M HCl en dioxano (2,0 mL, 8 mmol) se añadió a una solución de terc-butilo 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino)etilo]fenilo]piperidina-1-carboxilato de metilo (250 mg, 0,43 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml, 16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto deseado como sal de HCl que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculada para C₂₀H₂₆ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 401,2; encontrado: = 401,2.

Paso 7. N-[1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilpiperidina-4-ilo)fenilo]etilo]-9H-purina-6-amina

[0581] 12,0 M Formaldehído en agua (0,4 ml, 5 mmol) se añadió a una mezcla de N-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-piperidina-4-ilo-fenilo)etilo]-9H-purina-6-amina (200 mg, 0,5 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 10 minutos, y después de este tiempo se añadió triacetoxiborohidruo de sodio (160 mg, 0,75 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio al 0,2%, a un caudal de 30 ml/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₁H₂₈ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 415,2; encontrado: 415,3. ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9,67 (1H, br s), 8,72 (1H, br s), 8,35 (2H, s), 7,51 (1H, s), 5,75 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,49 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,12 (2H, m), 2,81 (1,5H, s), 2,80 (1,5H, s), 2,44 ~ 2,31 (2H, m), 2,36 (3H, s), 1,79 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,5 Hz) ppm.

Ejemplo 177. 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida bis(2, 2,2-trifluoroacetato)

[0582]



Paso 1. *tert*-butilo {1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]etilo}carbamato

[0583] El *tert*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato (1,5 g, 4,0 mmol, del Ejemplo 113, Paso 1, Pico 2), se combinó con acetato de potasio (1,2 g, 12 mmol) y 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (2,0 g, 7,9 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml, 210 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se desgasificó con nitrógeno y el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,3 g, 0,4 mmol) fue agregado. El recipiente de reacción se selló y se calentó en un baño de aceite a 95°C. Después de calentar durante 20 h, se consumió el material de partida. La reacción se dejó enfriar y luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite de color oscuro. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano: EtOAc gradiente para dar *tert*-butilo {1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]etilo}carbamato como un semisólido (1,1 g, 65%). LCMS calculada para C₁₆H₂₄BClO₃ (M+H)⁺: m/z = 310,6; encontrado: 310,0.

Paso 2. 6-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)piridina-2-carboxilato de metilo

[0584] El *tert*-butilo {1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]etilo}carbamato (0,3 g, 0,7 mmol), 6-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (0,38 g, 1,8 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,0575 g, 0,0705 mmol), paladio acetato (0,008 g, 0,04 mmol), monocloruro cuproso (0,070 g, 0,70 mmol) y carbonato de cesio (0,46 g, 1,4 mmol) se combinaron en DMF (18 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno gaseoso durante 5 minutos y se calentó a 100°C durante la noche en un tubo sellado. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano: gradiente EtOAc para dar 6-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)piridina de metilo-2-carboxilato como un aceite viscoso (0,15 g, 50%). LCMS calculada para C₂₂H₂₈ClN₂O₅ (M+H)⁺: m/z = 435,1; encontrado: 435,1.

Paso 3. 6-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)piridina-2-ácido carboxílico

[0585] El metilo 6-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)piridina-2-carboxilato (0,075 g, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (5,0 ml) y el litio hidróxido-monohidrato (0,022 g, 0,52 mmol) disuelto en agua (0,5 ml) se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por LC/MS. Después de agitar durante 18 h, la reacción se completó. Se añadió ácido acético para ajustar el pH₅ y la reacción se concentró para dar un residuo semisólido. El crudo se diluyó con acetonitrilo y se concentró 3 x para eliminar el agua residual y finalmente se obtuvo 6-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)piridina-2-ácido carboxílico como un residuo sólido crudo. LCMS calculada para C₁₇H₁₈ClN₂O₅ (M+H)⁺: m/z = 365,1; encontrado: 365,0.

Paso 4. *tert*-butilo [1-(5-cloro-3-{6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-2-ilo}-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato

[0586] El 6-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)piridina-2-ácido carboxílico (0,07 g, 0,2 mmol) se combinó con DMF (3,0 ml) y DIPEA (0,14 ml, 0,83 mmol) a temperatura ambiente y se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N,N'*-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)uronio (0,13 g, 0,33 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió hidrocloreuro de dimetilamina (0,041 g, 0,50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se completó por LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, cloruro de amonio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto deseado como un aceite (0,06 g, 83%). LCMS calculada para C₂₃H₃₁ClN₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 448,2; encontrado: 448,1.

Paso 5. 6-{3-[1-aminoetilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida diclorhidrato

[0587] El *tert*-butilo [1-(5-cloro-3-{6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-2-ilo}-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato (0,06 g, 0,13 mmol) se disolvió en 4M HCl en dioxano (3 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se completó y la mezcla se concentró al vacío para dar el producto bruto como un aceite. LCMS calculada para C₁₈H₂₃ClN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 348,1; encontrado: 348,1.

Paso 6. 6-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino)etilo]fenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

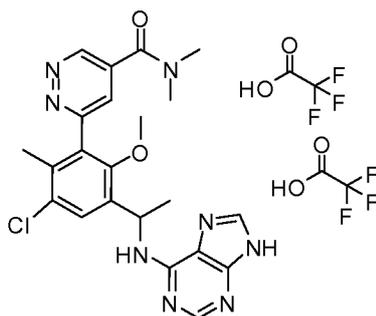
5 **[0588]** 6-[3-[1-aminoetilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (0,025 g, 0,072 mmol) se combinó con 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (0,022 g, 0,14 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4) en 2-metoxietanol (1,0 mL, 13 mmol) y DIPEA (0,037 g, 0,29 mmol) en un tubo sellado. La reacción se calentó a 105°C en un baño de aceite durante 18 horas. Sin trabajo, la reacción se llevó al siguiente paso.

10 Paso 7. 6-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(2,2,2-trifluoroacetato)

15 **[0589]** 6-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-(1-[[9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino)etilo]fenilo]-etilpiridina-2-carboxamida (0,04 g, 0,072 mmol, del Ejemplo 177, Paso 6) se disolvió en un solución de 4M HCl en dioxano (2 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó sin tratamiento previo mediante HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado con TFA (pH 2) para dar el compuesto deseado como un sólido amorfo blanco (0,015 g, 45%). LCMS calculada para C₂₃H₂₅ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 466,1; encontrado: 466,0. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 178. 6-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-N,N-dimetilpiridazina-4-carboxamida bis(2,2,2-trifluoroacetato)

25 **[0590]**



40 Paso 1. 6-cloropiridazina-4-cloruro de carbonilo

45 **[0591]** 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-ácido carboxílico (0,20 g, 1,4 mmol, Ark Pharm, Inc, catálogo n° AK-26372) se disolvió en cloruro de fosforilo (8,0 ml, 86 mmol) y DMF (0,080 ml) bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 80°C en un baño de aceite y se controló por LC/MS. Después de calentar durante 3 h, se consumió el material de partida (se controló el éster metílico mediante la adición de una parte alícuota a metanol). Esta mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío para eliminar el cloruro de fosforilo residual. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2. 6-cloro-N,N-dimetilpiridazina-4-carboxamida

50 **[0592]** El cloruro de 6-cloropiridazina-4-carbonilo (0,18 g, 1,04 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (12,0 ml) y una dimetilamina 2,0 M en THF (1,4 ml) se añadió a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h y se completó. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con 1N HCL, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite ámbar. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: EtOAc para dar 6-cloro-N,N-dimetilpiridazina-4-carboxamida como un aceite viscoso incoloro (0,16 g, 60%). LCMS calculada para C₇H₉ClN₃O (M+H)⁺: m/z = 186,0; encontrado: 185,9.

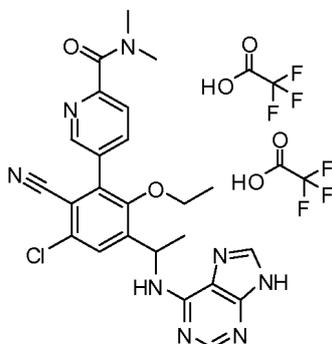
60 Paso 3 6-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-N,N-dimetilpiridazina-4-carboxamida bis(2,2,2-trifluoroacetato)

65 **[0593]** Usando procedimientos análogos al Ejemplo 177, pero usando 6-cloro-N,N-dimetilpiridazina-4-carboxamida del Ejemplo 178, Paso 2, el compuesto del título se preparó y purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para dar 6-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-N,N-dimetilpiridazina-4-carboxamida como un sólido amorfo blanco (0,015 g, 20%). LCMS calculada para C₂₂H₂₄ClN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 467,2; encontrado: 467,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,93

(s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 179. 5-{3-cloro-2-ciano-6-etoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0594]



Paso 1. 4-Aceto-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo

[0595] El 1-Se disolvió (3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (3,0 g, 11 mmol, del Ejemplo 187, Paso 2) en DMF (24 ml) y cianuro de potasio (0,88 g, 13 mmol) fue añadido. La reacción se calentó a 85°C y se controló por LC/MS. Después de calentar durante 18 h, la reacción se completó. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se añadieron carbonato de potasio (3,1 g, 22 mmol) y yodoetano (1,3 ml, 17 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de agitar durante 18 h, la reacción se completó. El crudo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo como un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: EtOAc para dar 4-aceto-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo como un aceite que solidificó (2,1 g, 62%). LCMS calculada para $C_{11}H_{10}BrClNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 301,9, 303,9; encontrado: 301,6, 303,6.

Paso 2. 4-(1-aminoetilo)-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo

[0596] Se añadió tetraisopropóxido de titanio (0,82 ml, 2,8 mmol) a una mezcla de 4-aceto-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo (0,70 g, 2,3 mmol) y amoníaco 2,0 M en etanol (5,78 ml) a 0°C. La reacción se calentó y se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo y se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,131 g, 3,47 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con amoníaco 2 M en agua y se agitó para permitir que se formara un precipitado. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. Después, la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 4-(1-aminoetilo)-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo como un aceite (0,7 g, 100%). El crudo se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS calculada para $C_{11}H_{13}BrClN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 302,9, 304,9; encontrado: 302,9, 304,9.

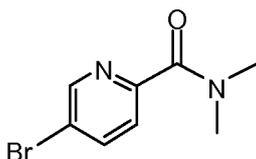
Paso 3. terc-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-4-ciano-2-etoxifenilo)etilo]carbamato

[0597] 4-(1-aminoetilo)-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo (0,7 g, 2,3 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (13 ml) y DIPEA (1,3 ml, 7,7 mmol) y se añadió el carbonato de di-*terc*-butilo (0,757 g, 3,47 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó por LC/MS, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1N HCL, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano: gradiente de EtOAc para dar *terc*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-4-ciano-2-etoxifenilo)etilo]carbamato como un semisólido (0,85 g, 90%). LCMS calculada para $C_{11}H_{10}BrClNO$ (M+H)⁺: m/z = 285,9, 287,9; encontrado: 285,9, 287,9. Este material racémico se separó por columna quiral HPLC: Chiralpak OJ-H 20 x 250 mm, 15% de etanol: hexano, 15 ml/min, carga 25 mg/ml para dar los separados enantiómeros (Pico 1 tiempo de retención: 5,25 min, Pico 2 tiempo de retención: 6,45 min). El pico 2 enantiómero se usó adicionalmente en síntesis.

Paso 4. 5-Bromo-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

[0598]

5



10

15

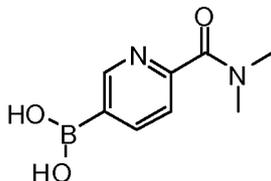
[0599] 5-Bromopiridina-2-ácido carboxílico (20 g, 100 mmol, Frontier Scientific, catálogo nº B1704) se agitó en cloruro de metileno (30 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo 2,0 M en cloruro de metileno (100 ml) seguido de DMF (0,8 ml). Se produjo una desgasificación vigorosa. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó y se redisolvió en cloruro de metileno (130 ml). Se añadió clorhidrato de dimetilamina (9,8 g, 120 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente trietilamina (56,1 ml, 400 mmol) (durante 5 minutos) lo que provocó una exotermia y precipitación significativas de un sólido marrón/naranja. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-60%) dio el compuesto deseado (22,0 g, 100%). LCMS calculada para C₈H₁₀BrN₂O (M+H)⁺: m/z = 229,0, 231,0; encontrado: 228,9, 230,9.

20

Paso 5. {6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-ilo}ácido borónico

[0600]

25



30

35

[0601] Una mezcla de 5-bromo-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (23 g, 98 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (27 g, 110 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (4,8 g, 5,9 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (3,3 g, 5,9 mmol) y acetato de potasio (30 g, 300 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio que se desechó y luego con agua (1 l). El lavado con agua se evaporó para dar el compuesto deseado (10 g, 50%). LCMS calculada para C₈H₁₂BN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 195,1; encontrado: 195,1.

40

Paso 6. terc-butilo [1-(5-cloro-4-ciano-3-{6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-ilo}-2-etoxifenilo)etilo]carbamato

45

50

[0602] El *terc*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-4-ciano-2-etoxifenilo)etilo]carbamato (0,05 g, 0,1 mmol, Ejemplo 179, pico 2) se combinó con {6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-ilo}ácido borónico (0,034 g, 0,17 mmol, Ejemplo 179, Paso 5) en 1,4-dioxano (3,0 mL) y carbonato de potasio (0,034 g, 0,25 mmol) disuelto en agua (1,0 mL) en un tubo. La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió el tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,03 g, 0,02 mmol) y se desgasificó nuevamente. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 90°C. Después de calentar durante 18 h, la reacción se completó. Esto se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el crudo como un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano: gradiente EtOAc para dar *terc*-butilo[1-(5-cloro-4-ciano-3-{6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-ilo}-2-etoxifenilo)etilo]carbamato como un aceite viscoso (0,04 g, 66%). LCMS calculada para C₂₄H₃₀ClN₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 473,2; encontrado: 473,1.

60

Paso 7. 5-{3-[1-aminoetilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}-N,N-dimetilpiridina-2-diclorhidrato de carboxamida

55

[0603] El *terc*-butilo [1-(5-el cloro-4-ciano-3-{6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-ilo}-2-etoxifenilo)etilo]carbamato del paso anterior (0,04 g, 0,085 mmol) se trató con 4M HCl en dioxano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para dar 5-{3-[1-aminoetilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida como un residuo semisólido (0,05 g, 100%). LCMS calculada para C₁₉H₂₂ClN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 373,1; encontrado: 373,1.

65

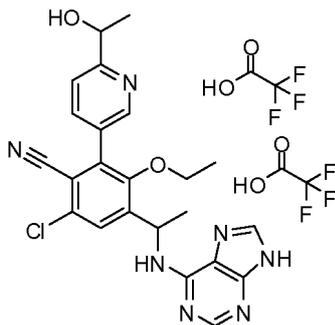
Paso 8. 5-{3-cloro-2-ciano-6-etoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(2, 2, 2-trifluoroacetato)

[0604] El 5-{3-[1-aminoetilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxi-fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (0,05 g, 0,1 mmol) se combinó con 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (0,047 g, 0,20 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4) en 2-metoxietanol (3,0 mL) y DIPEA (0,069 mL, 0,39 mmol) en un tubo sellado y calentado a 105°C. Después de calentar durante 18 h, la reacción se completó. Esto se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió 4M HCl en dioxano (3

ml). La reacción se agitó durante 2 h y se completó. Esto se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de acetonitrilo (tamponado a pH 2 con TFA) para dar 5-[3-cloro-2-ciano-6-etoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-*N,N*-etilpiridina-2-carboxamida como un sólido amorfo blanco (0,020 g, 33%). LCMS calculada para $C_{24}H_{24}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 491,1; encontrado: 491,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,33 - 8,05 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,07 - 3,89 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 180. 6-cloro-3-etoxi-2-[6-(1-hidroxietilo)piridina-3-ilo]-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0605]



Paso 1. [6-(1-hidroxietilo)piridina-3-ilo]ácido borónico

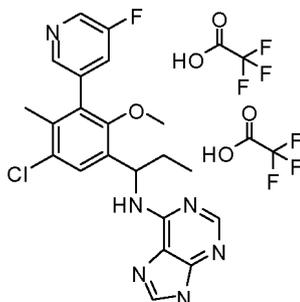
[0606] Se añadió cloruro de 1,0 M de metilmagnesio en THF (0,4 ml, 0,4 mmol) gota a gota a una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina-2-carbaldehído (50 mg, 0,2 mmol, Frontier Scientific, catálogo n° F2110) en THF (2 mL) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 1 N NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el [6-(1-hidroxietilo)piridina-3-ilo]ácido borónico crudo. Esto se usó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2. 6-cloro-3-etoxi-2-[6-(1-hidroxietilo)piridina-3-ilo]-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0607] Usando procedimientos análogos al Ejemplo 179, pero usando [6-(1-hidroxietilo)piridina-3-ilo]ácido borónico del Paso 1 anterior, en el Ejemplo 179 Paso 4, se preparó el compuesto del título y se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA, para dar 6-cloro-3-etoxi-2-[6-(1-hidroxietilo)piridina-3-ilo]-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo como un sólido amorfo blanco (0,011 g, 35%). LCMS calculada para $C_{23}H_{23}ClN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 464,1; encontrado: 464,0. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,38 (m 2H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,05 (m, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 181. *N*-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propilo}-9H-purina-6-amina bis(2,2,2-trifluoroacetate)

[0608]



Paso 1 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)propano-1-ona

[0609] Se combinaron 4-cloro-3-metilo-fenol (2 g, 10 mmol) y el cloruro de propionilo (1,8 ml, 20 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío para eliminar el exceso de cloruro de propionilo para dar un aceite. A esto se le añadió tricloruro de aluminio (2,7 g, 20 mmol) y la mezcla se calentó a 180°C durante 30

minutos. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se inactivó lentamente con 1N HCL mientras se enfriaba en un baño de hielo. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con 1N HCL, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo como un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano: gradiente de EtOAc para dar 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)propano-1-ona como un sólido (1,5 g, 60%). LCMS calculada para $C_{10}H_{12}ClO_2$ (M+H)⁺: m/z = 199,0; encontrado: 198,9.

Paso 2. 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)propano-1-ona

[0610] El 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)propano-1-ona (1,6 g, 8,0 mmol) se disolvió en ácido acético (20,0 ml) y se añadió *N*-bromosuccinimida (1,7 g, 9,7 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C y se controló por LC/MS. Después de calentarse durante 3 h, la reacción se completó. Esto se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (dos veces), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)propano-1-ona como un aceite ámbar. Este aceite se disolvió en DMF (10,0 ml) y se añadieron carbonato de potasio (3,3 g, 24 mmol) y yoduro de metilo (0,75 ml, 12 mmol). La reacción se agitó a 65°C durante 18 horas. La reacción se completó y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: EtOAc para dar 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)propano-1-ona como un aceite (1,8 g, 81 %). LCMS calculada para $C_{11}H_{13}BrClO_2$ (M+H)⁺: m/z = 290,9, 292,9; encontrado: 290,8, 292,9.

Paso 3. terc-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)propilo]carbamato

[0611] Se añadió tetraisopropóxido de titanio (3,0 ml, 10 mmol) a una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)propano-1-ona (2,5 g, 8,6 mmol) y amoníaco 2,0 M en etanol (21,4 ml) a 0°C. La reacción se calentó y se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo y se añadió tetrahidroborato de sodio (0,486 g, 12,9 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con amoníaco 2 M en agua y se agitó para formar el precipitado. La suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con EtOAc y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)propano-1-amina como un aceite. Esto se diluyó con 1,4-dioxano (48 ml) y DIPEA (5,0 ml) y se añadió el di-*terc*-butildicarbonato (2,81 g, 12,9 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó por LC/MS, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1N HCL, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: EtOAc para dar *terc*-butilo[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)propilo]carbamato como un semisólido (2,0 g, 80%). LCMS calculada para $C_{11}H_{13}BrClO$ (M+H)⁺: m/z = 274,9, 276,9; encontrado: 274,9, 276,8. Este material racémico se separó por columna quiral HPLC: ChiralPak AD-H₂₀₃ 250 mm, etanol al 3%: hexano, 18 ml/min, cargando 10 mg/ml, para dar los enantiómeros separados. El pico 2 *terc*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)propilo]carbamato se usó adicionalmente en síntesis.

Paso 4. terc-butilo {1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propilo}carbamato

[0612] El *terc*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)propilo]carbamato pico 2 (0,075 g, 0,19 mmol) se combinó con 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina (0,081 g, 0,29 mmol, Frontier Scientific, catálogo n° F2018) en 1,4-dioxano (4,6 mL) y carbonato de potasio (0,053 g, 0,38 mmol) en agua (1,5 ml) en un tubo. Esto se desgasificó con nitrógeno y se añadió el tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,02 g, 0,02 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 90°C en un baño de aceite. La reacción se completó después de 18 h, y la mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: EtOAc para dar *terc*-butilo {1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propilo}carbamato como un aceite viscoso (0,05 g, 77%). LCMS calculada para $C_{21}H_{27}ClFN_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 409,1; encontrado: 409,1.

Paso 5. 1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propano-1-amina diclorhidrato

[0613] El *terc*-butilo {1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propilo}carbamato (0,05 g, 0,12 mmol) se diluyó con 4M HCl en dioxano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se completó y la mezcla de reacción se concentró para dar 1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propano-1-amina como un semisólido (100%) LCMS calculada para $C_{16}H_{16}ClFN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 292,0; encontrado: 292,0.

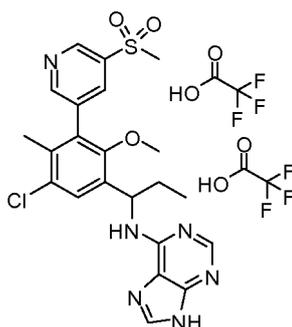
Paso 6. N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propilo}-9H-purina-6-amina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0614] La 1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propano-1-amina (0,030 g, 0,097 mmol) se combinó con 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (0,035 g, 0,14 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4) en 2-

metoxietanol (2,0 mL) y DIPEA (0,051 mL, 0,29 mmol) en un tubo sellado. La reacción se calentó a 105°C. Después de calentar durante la noche, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con 4M HCl en dioxano (3,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa en columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para dar *N*-(1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propilo)-9H-purina-6-amina como un sólido amorfo blanco (0,012 g, 50%). LCMS calculada para C₂₁H₂₁ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 427,1; encontrado: 427,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (m, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (m, 3H), 7,82 (d, *J* = 26,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 -1,76 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 182. *N*-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}propilo)-9H-purina-6-amina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

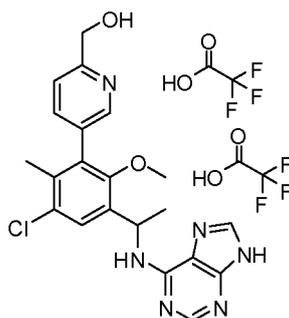
[0615]



[0616] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 181, pero usando 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina (Peptech, catálogo n° BE358) en el Paso 4. El producto se purificó por HPLC de preparación en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para dar *N*-((1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo]propilo)-9H-purina-6-amina como un sólido amorfo blanco (0,012 g, 30 %). LCMS calculada para C₂₂H₂₄ClN₆O₃S (M+H)⁺: m/z = 487,1; encontrado: 487,0. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,32 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,39 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 183. (5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)metanol bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0617]



Paso 1. terc-butilo {1-[5-cloro-3-(6-formilpiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}carbamato

[0618] A una mezcla de *terc*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato (200 mg, 0,5 mmol, del Ejemplo 113, Paso 1, pico 2) y 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina-2-carbaldehído (150 mg, 0,63 mmol, Frontier Scientific, catálogo n° F2110) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió carbonato de potasio (200 mg, 2 mmol) en agua (2 ml). La reacción se desgasificó con N₂ y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg, 0,04 mmol) se añadió y se desgasificó de nuevo con N₂. La reacción se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: EtOAc para dar *terc*-butilo {1-[5-cloro-3-(6-formilpiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}carbamato como un aceite amarillo (0,15 g, 70%). LCMS calculada para C₂₁H₂₆ClN₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 405,2; encontrado: 405,1.

Paso 2. terc-butilo(1-[5-cloro-3-[6-(hidroximetilo)piridina-3-ilo]-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo)carbamato

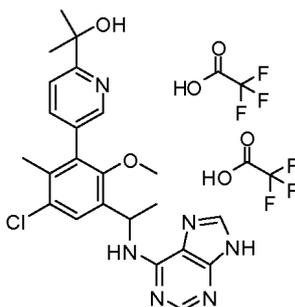
[0619] Tetrahidrobórato de sodio (2,8 mg, 0,074 mmol) se añadió a una mezcla de *terc*-butilo {1-[5-cloro-3-(6-formilpiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}carbamato (20 mg, 0,05 mmol) en metanol (2 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo. Este crudo se usó para el siguiente paso.

Paso 3. (5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)metanol bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0620] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 177 comenzando con el Paso 5, pero usando *terc*butilo (1-{5-cloro-3-[6-(hidroximetilo)piridina-3-ilo]-2-metoxi-4-metilfenilo}etilo)carbamato del Paso 2 anterior para dar el producto bruto. El producto de reacción se purificó en HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado con TFA para dar (5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)metanol como un sólido amorfo blanco (0,005 g, 20%). LCMS calculada para C₂₁H₂₂ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 425,2; encontrado: 425,1. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (bs, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,70 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 184. 2-(5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)propano-2-ol bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0621]



Paso 1. 5-bromo-N-metoxi-N-metilpiridina-2-carboxamida

[0622] Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (500 mg, 5 mmol) a una mezcla de *N,N,N',N'*-tetrametilo-(7-azabenzotriazol-1-ilo)hexafluorofosfato de uronio (1400 mg, 3,7 mmol), DIPEA (1000 µl, 7 mmol) y 5-bromopiridina-2-ácido carboxílico (500 mg, 2 mmol, catálogo de Frontier Scientific n° B1704) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: EtOAc para dar 5-bromo-N-metoxi-N-metilpiridina-2-carboxamida como un aceite transparente (0,5 g, 60%). LCMS calculada para C₈H₁₀BrN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 244,9, 246,9; encontrado: 244,9, 246,9.

Paso 2. 1-(5-bromopiridina-2-ilo)etanona

[0623] Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (0,5 ml) a una mezcla de 5-bromo-N-metoxi-N-metilpiridina-2-carboxamida (200 mg, 0,8 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 1 N NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se concentró para dar el producto bruto (0,15 g, 90%). Esto se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS calculada para C₇H₇BrNO (M+H)⁺: m/z = 199,9, 201,9; encontrado: 199,9, 201,9.

Paso 3. 2-(5-bromopiridina-2-ilo)propano-2-ol

[0624] Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (0,3 ml) a una mezcla de 1-(5-bromopiridina-2-ilo)etanona (100 mg, 0,5 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 1 N NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se concentró para dar el producto crudo (0,1 g, 100%). El crudo se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS calculada para C₈H₁₁BrNO (M+H)⁺: m/z = 215,9, 217,9; encontrado: 215,8, 217,8.

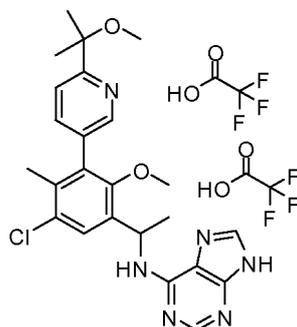
Paso 4. 2-(5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)propano-2-ol bis(2,2,2-

trifluoroacetato)

[0625] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 177, pero usando 2-(5-bromopiridina-2-ilo)propano-2-ol del Paso 3 anterior para dar el producto crudo. El producto de reacción se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado con TFA para dar 2-(5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)propano-2-ol como un sólido amorfo blanco (0,005 g, 20%). LCMS calculada para $C_{23}H_{26}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 453,1; encontrado: 453,0. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (m, 1H), 8,42 (m, 3H), 7,86 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,51 (s, 6H).

Ejemplo 185. N-(1-{5-cloro-2-metoxi-3-[6-(1-metoxi-1-metiletilo)piridina-3-ilo]-4-metilfenilo}etilo)-9H-purina-6-amina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0626]



Paso 1. 5-bromo-2-(1-metoxi-1-metiletilo)piridina

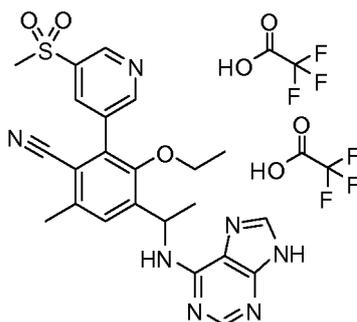
[0627] Se añadió 2-(5-bromopiridina-2-ilo)propano-2-ol (50 mg, 0,2 mmol, del Ejemplo 184, Paso 3) a una mezcla de NaH en aceite mineral (10 mg, 0,5 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió yoduro de metilo (30 µl, 0,5 mmol) y se agitó durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo 5-bromo-2-(1-metoxi-1-metiletilo)piridina como un aceite (0,05 g, 90%). LCMS calculada para $C_9H_{13}BrNO$ (M+H)⁺: m/z = 230,0, 232,0; encontrado: 230,0, 231,8.

Paso 2. N-(1-{5-cloro-2-metoxi-3-[6-(1-metoxi-1-metiletilo)piridina-3-ilo]-4-metilfenilo}etilo)-9H-purina-6-amina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0628] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 177, pero usando 5-bromo-2-(1-metoxi-1-metiletilo)piridina del Paso 1 anterior a dar el producto crudo. El producto de reacción se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado con TFA para dar N-(1-{5-cloro-2-metoxi-3-[6-(1-metoxi-1-metiletilo)piridina-3-ilo]-4-metilfenilo}etilo)-9H-purina-6-amina como un sólido amorfo blanco (0,005 g, 30%). LCMS calculada para $C_{24}H_{28}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 467,2; encontrado: 467,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (m, 1H), 8,50 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 186. 3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0629]



Paso 1. *terc*-butilo (1-{5-cloro-4-ciano-2-etoxi-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato

[0630] A *terc*-butilo [-1-(3-bromo-5-cloro-4-ciano-2-etoxifenilo)etilo]carbamato (50 mg, 0,1 mmol, del Ejemplo 179, Paso 3) y 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina (30. mg, 0,11 mmol, Pepstech, catálogo nº BE358) en 1,4-dioxano (4 mL) carbonato de potasio agregado (30 mg, 0,2 mmol) en agua (2 ml). La reacción se desgasificó con N₂. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg, 0,04 mmol) y se desgasificó de nuevo con N₂. La reacción se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un hexano: gradiente EtOAc para dar *terc*-butilo (1-{5-cloro-4-ciano-2-etoxi-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato como un aceite amarillo (0,030 g, 60%). LCMS calculada para C₂₂H₂₇ClN₃O₅S (M+H)⁺: m/z = 480,1; encontrado: 480,1.

Paso 2. *terc*-butilo (1-{4-ciano-2-etoxi-5-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato

[0631] A *terc*-butilo (1-{5-cloro-4-ciano-2-etoxi-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato (60 mg, 0,1 mmol) y ácido metilborónico (6,4 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió carbonato de sodio (20 mg, 0,2 mmol) en agua (2 ml). La reacción se desgasificó con N₂. Dicloro(bis{di-*terc*-butilo[4-(dimetilamino)fenilo]fosforanilo})paladio (4 mg, 0,005 mmol) se añadió y se desgasificó de nuevo con N₂. La reacción se calentó a 90°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: EtOAc para dar *terc*-butilo (1-{4-ciano-2-etoxi-5-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato como un aceite amarillo (0,030 g, 50%). LCMS calculada para C₂₃H₃₀N₃O₅S (M+H)⁺: m/z = 460,1; encontrado: 460,2.

Paso 3. 4-(-1-aminoetilo)-3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]diclorhidrato de benzonitrilo

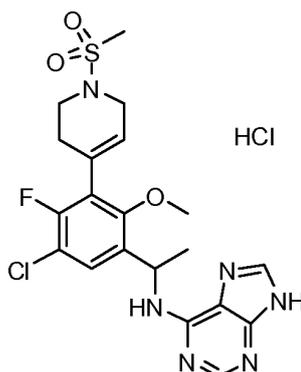
[0632] El *terc*-butilo (1-{4-ciano-2-etoxi-5-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato (0,030 g, 0,065 mmol) se disolvió en 4,0 M HCl en dioxano (2 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para dar 4-(-1-aminoetilo)-3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]benzonitrilo como un semisólido (0,035 g, 100%) LCMS calculada para C₁₈H₂₂N₃O₃S (M+H)⁺: m/z = 360,1; encontrado: 360,2.

Paso 4. 3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-4-[(1S)-1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0633] 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (35 mg, 0,15 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4) y DIPEA (0,04 mL, Se añadieron 0,2 mmol) a 4-(-1-aminoetilo)-3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]benzonitrilo en etanol (2 ml). La reacción se calentó a 120°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar 3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-4-(-1-[[9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino]etilo)benzonitrilo como un residuo sólido. Este intermedio se disolvió en 4,0 M HCl en dioxano (1 ml) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se concentró y se purificó en HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de acetonitrilo tamponado con TFA para dar 3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-4-[(1S)-1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo como un sólido blanco (0,010 g, 16%). LCMS calculada para C₂₃H₂₄N₇O₃S (M+H)⁺: m/z = 478,1; encontrado: 478,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,54 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,99 - 3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 187. N-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-hidrocloruro de amina

[0634]



Paso 1. 1-(5-Cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona

[0635] Cloruro de acetilo (3,6 mL, 51 mmol) se añadió a 4-cloro-3-fluorofenol (5,1 g, 35 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 h. Se añadió tricloruro de aluminio (7,0 g, 52 mmol) y la mezcla se calentó a 180°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota solución de 1N HCL (100 ml) durante 30 minutos. El precipitado se lavó bien con agua y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (6,6 g, 100%).

Paso 2. 1-(3-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona

[0636] A una solución agitada de 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (8,0 g, 42 mmol) en ácido acético (80 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (9,0 g, 50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexano, para producir el producto deseado (10,5 g, 93%). LCMS calculada para C₈H₆BrClFO₂ (M+H)⁺: m/z = 266,9, 268,9; encontrado: 267,1, 269,1.

Paso 3. 1-(3-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etanona

[0637] Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (4,8 g, 18 mmol), carbonato de potasio (6,5 g, 47 mmol) y yoduro de metilo (2,5 ml, 40 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexano, para producir el Compuesto deseado (2,2 g, 44%). LCMS calculada para C₉H₈BrClFO₂ (M+H)⁺: m/z = 280,9, 282,9; encontrado: 281,0, 283,0.

Paso 4. 1-(3-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etanol

[0638] A una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etanona (3,8 g, 14 mmol) en metanol (30 ml, 800 mmol) se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,83 g, 22 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 30 ml. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir el compuesto deseado (3,9 g, 100%). LCMS calculada para C₉H₈BrClFO (M-OH)⁺: m/z = 264,9, 266,9; encontrado: 265,0, 267,0.

Paso 5. 1-(1-azidoetilo)-3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxibenceno

[0639] A una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etanol (3,9 g, 14 mmol) en cloruro de metileno (42 ml), enfriado a 0°C se añadió DIPEA (4,0 ml, 23 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,6 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C. Se añadió agua (100 ml) mientras estaba fría. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar metanosulfonato de 1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo. El mesilato se disolvió en DMF (41 ml) y se añadió azida de sodio (1,8 g, 27 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación en gel de sílice usando EtOAc al 0-30% en hexano dio el compuesto deseado (3,3 g, 78%). LCMS calculada para C₉H₈BrClFO (MN₃)⁺: m/z = 264,9, 266,9; encontrado: 265,0, 267,0.

Paso 6. 1-(3-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etanamina

[0640] A la solución agitada de 1-(1-azidoetilo)-3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxibenceno (3,3 g, 11 mmol) en THF (50 ml) y agua (10 ml), trimetilfosfina 1,0 M en THF (13 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto deseado (2,9 g, 95%). LCMS calculada para C₉H₈BrClFO (M-NH₂)⁺: m/z = 264,9, 266,9; encontrado: 265,0, 267,0.

Paso 7. N-[1-(3-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina

[0641] Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etanamina (1,6 g, 5,7 mmol) 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (2,0 g, 8,5 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4) y DIPEA (3,0 mL, 17 mmol) en etanol (30 mL) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación en gel de sílice usando EtOAc al 0-65% dio el compuesto deseado (2,8 g, 100%). LCMS calculada para C₁₉H₂₁BrClFN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 484,1, 486,1; encontrado: 484,0, 486,0.

Paso 8. terc-butilo 4-{3-cloro-2-fluoro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

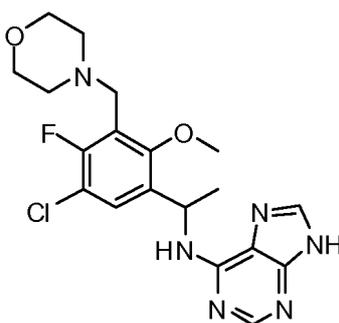
[0642] En un vial de microondas se añadió *N*-[1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (85 mg, 0,17 mmol), *tert*-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato (65 mg, 0,21 mmol, Aldrich n° 706531), carbonato de sodio (420 mL, 0,44 mmol), 1,4-dioxano (1 mL) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,010 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación en gel de sílice usando EtOAc al 0-100% en hexano dio el compuesto deseado (47 mg, 46%). LCMS calculada para C₂₉H₃₇ClFN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 586,3; encontrado: 587,2.

10 *Paso 9. N*-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina hidrocioruro

[0643] En un vial de microondas se añadió *tert*-butilo 4-{3-cloro-2-fluoro-6-metoxi-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato (10,5 mg, 0,021 mmol) y 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (1,0 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se evaporó. Se añadieron cloruro de metileno (1,0 ml) y DIPEA (15,6 µl, 0,090 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (4,8 ml, 0,063 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Los solventes se evaporaron. Se añadieron solución de hidróxido de sodio 1 N (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y la purificación por LC/MS preparativa (pH 10) dio el compuesto deseado (4,0 mg, 40%). LCMS calculada para C₂₀H₂₃ClFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z = 481,1; encontrado: 481,0. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 12,88 (1H, br s), 8,18 (2H, m), 7,63 (1H, m), 5,91 (1H, m), 5,78 (1H, br s), 3,94 (5H, m), 3,40 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,55 (2H, m), 2,39 (2H, m), 1,42 (3H, m).

Ejemplo 188. N-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina

[0644]



Paso 1. N-[1-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-vinilfenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina

[0645] A una solución de *N*-[1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (50 mg, 0,10 mmol, del Ejemplo 187, Paso 7) en agua (0,21 ml) se añadió 1,2-dimetoxietano (0,7 ml), carbonato de potasio (14 mg, 0,10 mmol), piridina: trivinilboroxina (1:1) (26 mg, 0,10 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) Pd(0) (5,2 mg, 0,0045 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante cinco minutos y se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La purificación en gel de sílice usando EtOAc al 0-100% en hexano dio el compuesto deseado (29 mg, 60%). LCMS calculada para C₂₁H₂₄ClFN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 432,2; encontrado: 432,1.

Paso 2. 3-cloro-2-fluoro-6-metoxi-5-(1-[[9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino]etilo)benzaldehído

[0646] *N*-[1-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-vinilo-fenilo)etilo]-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (240 mg, 0,56 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió tetraóxido de osmio 0,16 M en agua (700 µl). Se añadieron sodio (360 mg, 1,7 mmol) y agua (1 ml, 60 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Los reactivos se duplicaron. Se añadió tetraóxido de osmio 0,16 M en agua (700 µl). Se añadieron metaperiodato de sodio (360 mg, 1,7 mmol) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante otras 2 horas. La mezcla se evaporó y los sólidos se extrajeron con diclorometano. Los extractos se purificaron sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-60% en hexanos para dar el compuesto deseado (50 mg, 20%). LCMS calculada para C₂₀H₂₂ClFN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 434,1; encontrado: 434,1.

Paso 3. N-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]etilo}-9*H*-purina-6-amina

[0647] Una mezcla de 3-cloro-2-fluoro-6-metoxi-5-(1-[[9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-ilo]amino]etilo)benzaldehído (10 mg, 0,023 mmol), en THF (0,95 ml) se agitó a 40°C durante 1 h. Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (15 mg, 0,069 mmol) y ácido acético (50 µl, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. Se añadieron morfolina (20 µl, 0,23 mmol) y cianoborohidruro de sodio (14 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 h. Los disolventes se eliminaron y se añadieron unas gotas de solución de ácido trifluoroacético/THF (1:1) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se trató con HCl 6,0 M en agua (0,5 ml,

3 mmol) durante 30 minutos. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) dio el compuesto deseado (3,4 mg, 35%). LCMS calculada para C₁₉H₂₃ClFN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 421,2; encontrado: 421,1. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 12,91 (1H, br s), 8,17 (2H, m), 7,72 (1H, m), 5,89 (1H, br s), 4,05 (3H, s), 3,50 (7H, m), 2,41 (4H, m), 1,42 (3H, m).

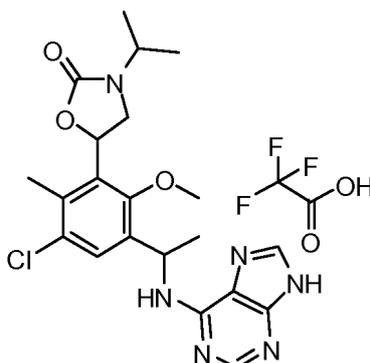
5 **Ejemplo 189. 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-3-isopropilo-1,3-oxazolidina-2-ona trifluoroacetato**

[0648]

10

15

20



25 **Paso 1. *tert*-Butilo [1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etilo]carbamato**

[0649] A una solución de *tert*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato (80 mg, 0,20 mmol) (Ejemplo 113, Paso 1; pico 2 de separación quiral) en agua (0,44 ml) se añadió 1,2-dimetoxietano (1,0 ml), carbonato de potasio (29 mg, 0,21 mmol), piridina: trivinilboroxina (1:1) (80 mg, 0,32 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0,0092 mmol). La suspensión resultante se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc una vez. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-100% en hexano para dar el compuesto deseado (68 mg, 100%). LCMS calculada para C₁₂H₁₄ClO (M-NHBoc)⁺: m/z = 209,1; encontrado: 209,0.

35

Paso 2. *N*-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina

[0650] *tert*-Butilo [1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etilo]carbamato se agitó en 4*N* HCl (1,0 ml) durante 30 minutos y se evaporó para dar 1-(5-Clorhidrato de cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etanamina (480 mg, 1,8 mmol) que se agitó en 1-butanol (86 ml), con DIPEA (1,6 ml, 9,1 mmol) y 6-cloro-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina (650 mg, 2,7 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera y se evaporaron. La purificación en gel de sílice usando EtOAc al 0-50% en hexano dio el compuesto deseado (780 mg, 100%). LCMS calculada para C₂₂H₂₇ClN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 428,2; encontrado: 428,1.

45

Paso 3. *N*-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-oxiran-2-ilfenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina

[0651] *N*-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (740 mg, 1,7 mmol) se agitó en cloruro de metileno (5,7 ml) y ácido *m*-cloroperbenzoico (2,1 g, 8,7 mmol) fue adicional. La mezcla se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano. La evaporación de los filtrados dio el compuesto deseado.

50

Paso 4. 1-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-([9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-ilo]amino)etilo]fenilo]-2-(isopropilamino)etanol

55

[0652] *N*-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-oxiran-2-ilfenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-amina (140,0 mg, 0,32 mmol) se agitó en cloruro de metileno (1,1 ml). Se añadieron isopropilamina (124 µl, 1,6 mmol) y DIPEA (282 µl, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió metanol y la purificación por LC/MS preparativa (pH 10) dio el compuesto deseado (12,9 mg, 8%). LCMS calculada para C₂₅H₃₆ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 503,3; encontrado: 503,1.

60

Paso 5. 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-3-isopropilo-1,3-oxazolidina-2-ona trifluoroacetato

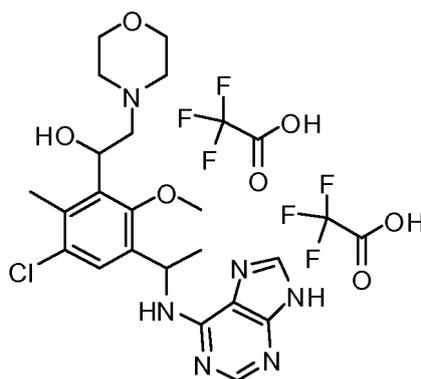
[0653] A una solución de 1-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-((1*S*)-1-[9-(tetrahydro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina-6-ilo]amino)etilo]fenilo]-2-(isopropilamino)etanol (7,0 mg, 0,014 mmol) en THF (0,2 ml, 2 mmol), *N,N*-carbonildiimidazol

65

(3,1 mg, 0,019 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. Los solventes se evaporaron. Se añadió 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La evaporación y purificación por LC/MS preparativa (pH 2) dio el compuesto deseado (2,0 mg, 37%). LCMS calculada para C₂₁H₂₆ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 445,2; encontrado: 445,1.

Ejemplo 190. 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-2-morfolina-4-iletanol bis(trifluoroacetato)

[0654]



Paso 1. terc-Butilo [1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-oxiran-2-ilfenilo)etilo]carbamato

[0655] *terc-Butilo [1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etilo]carbamato* (460 mg, 1,4 mmol, del Ejemplo 189, Paso 1) se agitó en cloruro de metileno (4,6 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (2,1 g, 8,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con cloruro de metileno. Los filtrados se evaporaron para dar el compuesto deseado.

Paso 2. 1-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-2-morfolina-4-clorhidrato de etanol

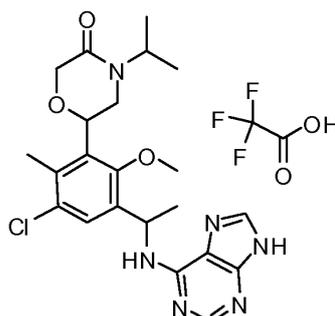
[0656] *terc-Butilo [1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-oxiran-2-ilfenilo)etilo]carbamato* (100,0 mg, 0,29 mmol) se agitó en etanol (2,00 ml, 34 mmol), con morfolina (130 mg, 1,5 mmol) y DIPEA (260 mL, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante el fin de semana. La purificación por LC/MS preparativa (pH 10) dio el intermedio Boc. LCMS calculada para C₂₁H₃₄ClN₂O₅ (M-NH₂)⁺: m/z = 429,2; encontrado: 429,2. Se añadió 4N HCl (3,0 ml) y la mezcla se agitó con durante 30 minutos. La evaporación dio el compuesto deseado como la sal de hidrocloreuro (8,8 mg, 8%).

Paso 3. 1-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-2-morfolina-4-iletanol bis(trifluoroacetato)

[0657] A una solución de 1-[3-[1-aminoetilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-2-morfolina-4 clorhidrato de etanol (4,6 mg, 0,014 mmol) en 1-butanol (0,67 ml), DIPEA (12 µl, 0,071 mmol) se añadió seguido de 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (5,1 mg, 0,021 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (0,34 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La purificación por LC/MS preparativa (pH 2) dio el compuesto deseado (3,6 mg, 45%). LCMS calculada para C₂₁H₂₈ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 447,2; encontrado: 447,1

Ejemplo 191. 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-4-isopropilmorfolina-3-ona trifluoroacetato

[0658]



Paso 1. *terc*-Butilo (1-{5-cloro-3-[1-hidroxi-2-(isopropilamino)etilo]-2-metoxi-4-metilfenilo}etilo)carbamato

[0659] *terc*-Butilo [1-(5-cloro-El 2-metoxi-4-metilo-3-oxiran-2-ilfenilo)etilo]carbamato (100 mg, 0,29 mmol, del Ejemplo 190, Paso 1) se agitó en etanol (2,0 mL, 34 mmol), 2-propanamina (120 mL, 1,5 mmol) y DIPEA (260 mL, 1,5 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 80°C durante el fin de semana. La purificación por LC/MS preparativa (pH 10) dio el compuesto deseado (5,7 mg, 5%). LCMS calculada para C₂₀H₃₄ClN₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 401,2; encontrado: 401,1.

Paso 2. *terc*-Butilo [1-(5-cloro-3-{2-[(cloroacetilo)(isopropilo)amino]-1-hidroxietilo}-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato

[0660] A una solución de *terc*-butilo 1-{5-cloro-3-[1-hidroxi-2-(isopropilamino)etilo]-2-metoxi-4-metilfenilo}etilo]carbamato (17 mg, 0,041 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml), se añadió trietilamina (17 µl, 0,12 mmol) seguido de la adición de cloruro de cloroacetilo (3,9 µl, 0,049 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La purificación por LC/MS preparativa (pH 10) dio el compuesto deseado (17 mg, 100%). LCMS calculada para C₂₂H₃₄Cl₂N₂O₅Na (M+Na)⁺: m/z = 499,2; encontrado: 499,2.

Paso 3. *terc*-butilo {1-[5-cloro-3-(4-isopropilo-5-oxomorfolina-2-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}carbamato

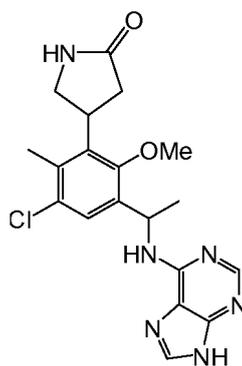
[0661] A una solución de *terc*-butilo [1-(5-cloro-3-{2-[(cloroacetilo) (isopropilo)amino]-1-hidroxietilo}-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato (22 mg, 0,047 mmol) en THF (1,0 ml) se enfrió a 0°C, se añadió hidruro de sodio (3,6 mg, 0,094 mmol; dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto deseado (20 mg, 97%). LCMS calculada para C₂₂H₃₃ClN₂O₅Na (M+Na)⁺: m/z = 463,2; encontrado: 463,1.

Paso 4. 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-4-isopropilmorfolina-3-ona trifluoroacetato

[0662] A *terc*-butilo {1-[5-cloro-3-(4-isopropilo-5-oxomorfolina-2-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}carbamato (20 mg, 0,045 mmol), 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (0,80 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Los disolventes se evaporaron para dar el intermedio. Al residuo se le añadió 1-butanol (1,2 ml, 13 mmol), DIPEA (40 mL, 0,23 mmol) y 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (16 mg, 0,068 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (0,80 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La purificación por LC/MS preparativa (pH 2) dio el compuesto deseado (8,2 mg, 32%). LCMS calculada para C₂₂H₂₈ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 459,2; encontrado: 459,2. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8,92 (1H, br s), 8,17 (2H, m), 7,60 (1H, s), 5,89 (1H, br s), 5,23 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,12 (2H, m), 3,95 (3H, m), 3,62 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,45 (3H, s), 1,43 (3H, m), 1,04 (6H, m).

Ejemplo 192. Diastereoisómeros de 4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}pirrolidina-2-ona

[0663]



Paso 1. Metilo (2E)-3-(3-{1-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acrilato

[0664] En un tubo sellado se colocó una suspensión de *terc*-butilo [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]carbamato [del Ejemplo 113, paso 1, pico 2] (1,0 g, 2,6 mmol) en DMF (15 ml) que se desgasificó con nitrógeno y se trató con acrilato de metilo (0,83 ml, 9,2 mmol), trifenilfosfina (97 mg, 0,37 mmol) y acetato de paladio (59 mg, 0,26 mmol). Por último, se añadió trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite y la Celite se lavó con EtOAc (100 ml). El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta una espuma bruta. El material bruto se disolvió en hexano/diclorometano 2:1 y se purificó por cromatografía de columna instantánea usando EtOAc en hexanos (0% - 30% durante 30 minutos) para dar el producto deseado (0,68

g, 68%) como una espuma blanca. LCMS para $C_{14}H_{16}ClO_3$ (M-NHBoc)⁺: m/z = 267,1; Encontrado: 266,9.

*Paso 2. Metilo 3-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-4-nitrobutanoato*

5 **[0665]** Una solución de metilo (2*E*)-3-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)acrilato (1,5 g, 3,9 mmol) en nitrometano (11 ml) a 0°C se trató con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,59 ml, 3,9 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 21 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 75 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar una espuma naranja. El material bruto se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía flash en columna usando EtOAc en hexanos (0% - 30% durante 30 minutos) para dar el producto deseado (0,93 g, 53%) como una espuma blanca. LCMS para $C_{20}H_{29}CN_2O_7Na$ (M+Na)⁺: m/z = 467,2; Encontrado: 467,1.

*Paso 3. Diastereoisómeros de *tert*-butilo {1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(5-oxopirrolidina-3-ilo)fenilo]etilo}carbamato*

15 **[0666]** Una solución de metilo 3-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-4-nitrobutanoato (0,92 g, 2,1 mmol) en metanol (15 ml) se trató con cloruro de níquel hexahidrato (0,99 g, 4,1 mmol) y agitados durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con tetrahidrobórato de sodio (0,84 g, 22 mmol) en cuatro porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se calentó a 60°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y EtOAc (50 ml) y se filtró sobre Celite. La Celite se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros en el carbono de la lactama. La mezcla de diastereoisómeros se separó por HPLC quiral (columna ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 60% en hexanos a 9 ml/min, carga de columna ~ 3 mg/inyección) para dar un pico 1 (0,39 g, 49%, tiempo de retención: 6,25 min) y pico 2 (0,32 g, 40%, tiempo de retención: 9,34 min) como sólidos blancos.

Paso 4. Diastereoisómeros de 4-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]pirrolidina-2-ona

30 **[0667]** Soluciones de los diastereoisómeros individuales de *tert*-butilo {1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(5-oxopirrolidina-3-ilo)fenilo]etilo}carbamato (75 mg, 0,20 mmol [pico 1 del paso 3]; 75 mg, 0,20 mmol [pico 2 del paso 3]) en matraces de reacción separados en cloruro de metileno (1 ml) cada uno se trató individualmente con ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota y se agitó durante 30 minutos. Las mezclas de reacción se concentraron individualmente en residuos, se diluyeron con bicarbonato de sodio saturado y se extrajeron varias veces con diclorometano para dar diastereoisómero del pico 1 (60 mg, cuantitativo) y diastereoisómero del pico 2 (55 mg, cuantitativo) como residuos incoloros que se usaron sin más purificación. Pico 1: LCMS para $C_{14}H_{17}ClNO_2$ (M-NH₂)⁺: m/z = 266,1; Encontrado: 266,1. Pico 2: LCMS para $C_{14}H_{20}ClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 283,1; Encontrado: 283,1.

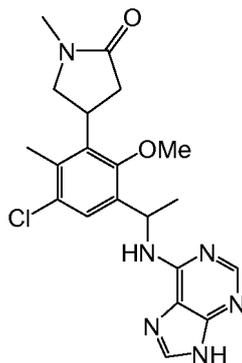
*Paso 5. Diastereoisómeros de 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]pirrolidina-2-ona*

40 **[0668]** Soluciones de 4-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]pirrolidina-2-ona (43 mg, 0,15 mmol [pico 1 del paso 4]; 43 mg, 0,15 mmol [pico 2 del paso 4]) en matraces de reacción separadas en 1-butanol (2,4 ml) fueron tratadas individualmente con 6-cloro-9-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)-9*H*-purina (54 mg, 0,23 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4), y DIPEA (80 ml, 0,46 mmol) y se calentaron a 105°C durante 20 horas. Las mezclas de reacción se concentraron individualmente en el evaporador rotatorio a 40°C para eliminar 1-butanol para dar los intermedios que contienen THP. Estos intermedios se diluyeron con metanol (2ml) y HCl 6,0 M en agua (0,25 ml, 1,5 mmol) y se agitaron durante 30 minutos para eliminar los grupos protectores de THP. Las mezclas de reacción se diluyeron individualmente con metanol y se purificaron mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min). Las fracciones de LCMS se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se trataron con bicarbonato de sodio sólido y se extrajeron en EtOAc. El EtOAc se concentró y los residuos se reconcentraron a partir de EtOAc/heptano para dar diastereoisómero del pico 1 (43 mg, 70%) y diastereoisómero del pico 2 (42 mg, 69%) como sólidos blancos. Pico 1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (br s, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 5,86 - 5,50 (m, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (dd, *J* = 10,1, 10,1 Hz, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 2,59 (dd, *J* = 17,3, 11,5 Hz, 1H), 2,36 (dd, *J* = 17,2, 8,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H) LCMS para $C_{19}H_{22}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 401,1; Encontrado: 401,2. Pico 2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (br s, 1H), 8,26 - 8,16 (m, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 5,81 - 5,59 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (dd, *J* = 10,1, 10,1 Hz, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,29 (dd, *J* = 17,4, 8,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $C_{19}H_{22}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 401,1; Encontrado: 401,1.

60 **Ejemplo 193. Diastereoisómeros de 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-1-metilpirrolidina-2-ona**

[0669]

65



Paso 1. Diastereoisómeros de *tert*-butilo {1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-5-oxopirrolidina-3-ilo)fenilo]etilo}carbamato

[0670] Soluciones de los diastereoisómeros individuales de *tert*-butilo {1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(5-oxopirrolidina-3-ilo)fenilo]etilo}carbamato (0,31 g, 0,80 mmol [pico 1 de los Ejemplos 192, paso 3]; 0,31 g, 0,80 mmol [pico 2 de los Ejemplos 192, paso 3]) en DMF (4 ml) a 0°C cada uno tratado individualmente con hidruro de sodio disperso en aceite mineral (80 mg, 2,0 mmol). El baño de hielo se retiró y las mezclas de reacción se agitaron durante 30 minutos y se calentaron a 60°C durante 30 minutos. Las mezclas de reacción se enfriaron a 0°C, se trataron con yoduro de metilo (0,060 ml, 0,96 mmol) en DMF (2ml, 26 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. Las mezclas de reacción se enfriaron a 0°C, se extinguieron con cloruro de amonio saturado y se extrajeron con EtOAc. El extracto orgánico se concentró para dar un aceite crudo que se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar diastereoisómero del pico 1 (28 mg, 9%, tiempo de retención: 2,52 min) y diastereoisómero del pico 2 (56 mg, 18%, tiempo de retención: 2,51 min). Pico 1: LCMS para C₂₀H₂₉ClN₂O₄Na (M+Na)⁺: m/z = 419,2; Encontrado: 419,1. Pico 2: LCMS para C₂₀H₂₉ClN₂O₄Na (M+Na)⁺: m/z = 419,2; Encontrado: 419,1.

Paso 2. Diastereoisómeros de 4-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-1-metilpirrolidina-2-ona trifluoroacetato

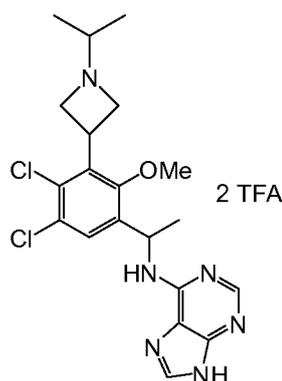
[0671] Soluciones de los diastereoisómeros individuales de *tert*-butilo {1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-5-oxopirrolidina-3-ilo)fenilo]etilo}carbamato (28 mg, 0,070 mmol [pico 1 del paso 1]; 56 mg, 0,14 mmol [pico 2 del paso 1]) en matraces de reacción separados en cloruro de metileno (1 ml) se trataron individualmente con ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota y se agitaron durante 30 minutos. Las mezclas de reacción se concentraron individualmente para dar diastereoisómero del pico 1 (38 mg, cuantitativo) y diastereoisómero del pico 2 (65 mg, cuantitativo) como residuos que se usaron sin purificación adicional. Pico 1: LCMS para C₁₅H₁₉ClNO₂ (M-NH₂)⁺: m/z = 280,1; Encontrado: 280,1. Pico 2: LCMS para C₁₅H₂₂ClN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 297,1; Encontrado: 297,1.

Paso 3. diastereoisómeros de 4-[3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]-1-metilpirrolidin-2-ona

[0672] Los diastereoisómeros deseados se prepararon de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 192, Paso 5, usando los diastereoisómeros de 4-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-1-metilpirrolidina-2-ona trifluoroacetato como materiales de partida con 48% de rendimiento (pico 1) y 67% de rendimiento (pico 2). Pico 1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (br s, 1H), 8,31 - 7,96 (m, 3H), 7,51 (br s, 1H), 5,89 - 5,52 (m, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (dd, *J* = 10,1, 10,1 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS para C₂₀H₂₄ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 415,2; Encontrado: 415,2. Pico 2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (br s, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 2H), 7,54 (br s, 1H), 5,91 - 5,47 (m, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (dd, *J* = 10,1, 10,1 Hz, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,68 (dd, *J* = 17,4, 11,7 Hz, 1H), 2,36 (dd, *J* = 17,4, 7,6 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H) LCMS para C₂₀H₂₄ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 415,2; Encontrado: 415,2.

Ejemplo 194. N-{1-[4,5-Dicloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0673]



Paso 1. 1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenilo)etanona

[0674] Una solución de 3,4-diclorofenol [AK Scientific] (30 g, 18 mmol) en cloruro de acetilo (19 ml, 270 mmol) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se trató con tricloruro de aluminio (37 g, 280 mmol) en porciones y se calentó a 180°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y la solución se endureció en un bloque sólido que no fue fácil de romper. Este material se enfrió a 0°C y se inactivó lentamente con 1 M HCl en porciones. El bloque sólido de material se rompió lentamente con suficiente HCl y esta mezcla heterogénea se agitó a 20°C durante la noche para garantizar la uniformidad. El sólido se filtró, se lavó con grandes cantidades de agua y se secó al vacío para dar el producto deseado (38 g, cuantitativo) como un sólido tostado.

Paso 2. 1-(4,5-dicloro-2-hidroxi-3-yodofenilo)etanona

[0675] Una solución de 1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenilo)etanona (12 g, 59 mmol) en ácido acético (70 ml) se trató con *N*-yodosuccinimida (16 g, 71 mmol) y se agitó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se trató con *N*-yodosuccinimida adicional (8 g, 36 mmol) y se agitó a 90°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado hasta que cesó el burbujeo. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar un sólido marrón. Este material se recristalizó en metanol para dar el producto deseado (9,0 g, 46%) como un sólido de color tostado. LCMS para C₈H₆Cl₂IO₂ (M+H)⁺: m/z = 330,9, 332,9; Encontrado: 330,8, 332,9.

Paso 3. 1-(4,5-dicloro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona

[0676] Una solución de 1-(4,5-dicloro-2-hidroxi-3-yodofenilo)etanona (16 g, 47 mmol) y carbonato de potasio (17 g, 120 mmol) en DMF (40 ml) se trató con yoduro de metilo (6,4 ml, 100 mmol) y se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea usando EtOAc en hexanos (5% - 30%) para dar el producto deseado (14 g, 84%) como un sólido naranja. LCMS para C₉H₆Cl₂IO₂ (M+H)⁺: m/z = 344,9, 346,9; Encontrado: 344,8, 346,9.

Paso 4. *tert*-Butilo 3-(3-acetilo-5,6-dicloro-2-metoxifenilo)acetidina-1-carboxilato

[0677] El zinc (4,5 g, 69 mmol) se suspendió con 1,2-dibromoetano (420 mL, 4,9 mmol) en DMF (54 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (620 µl, 4,9 mmol) gota a gota y la agitación continuó durante 1 h. Luego se agregó una solución de 3-yodoacetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (17 g, 61 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 h antes de una mezcla de 1-(4,5-dicloro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona (14 g, 41 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (710 mg, 0,77 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (360 mg, 1,6 mmol) en DMF (120 ml) se añadió rápidamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea usando EtOAc en hexanos (0% - 25%) para dar el producto deseado (12 g, 77%) LCMS para C₁₇H₂₁Cl₂NO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 396,1; Encontrado: 396,0.

Paso 5. *tert*-Butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5,6-dicloro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato

[0678] Una solución de *tert*-butilo 3-(3-acetilo-5,6-dicloro-2-metoxifenilo)acetidina-1-carboxilato (1,0 g, 2,7 mmol) en amoníaco 2,0 M en etanol (13 ml, 27 mmol) a 0°C se trató con tetraisopropóxido de titanio (1,6 ml, 5,3 mmol) y agitado a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se trató con tetrahidrobórato de sodio (0,15 g, 4,0 mmol) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se inactivó con amoníaco 2 M en agua y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto

deseado (1,0 g, 97%) que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_{13}H_{14}Cl_2NO_3$ (M-[NH₂]-[t-Bu]+H)⁺: m/z = 302,0, 304,0; Encontrado: 301,9, 304,0.

Paso 6. *terc-Butilo 3-[3-(1-((benciloxi)carbonilo)amino)etilo]-5,6-dicloro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato*

[0679] Una solución de *terc-butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5,6-dicloro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato* (4,1 g, 9,7 mmol) y DIPEA (3,4 ml, 20 mmol) en cloruro de metileno (49 ml) a 0°C se trató con cloroformiato de bencilo (1,8 ml, 13 mmol) y se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (300 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta un residuo crudo que se purificó por cromatografía en columna instantánea usando EtOAc en hexanos (5% - 40%) para dar el producto racémico deseado (4 g, 81%). Este material racémico se separó por HPLC quirál (columna ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 30% en hexanos a 12 ml/min, carga de columna ~ 135 mg/inyección) para dar el deseado isómero pico 2 (1,9 g, 38%). Pico 2 isómero: LCMS para $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_5Na$ (M+Na)⁺: m/z = 531,2; Encontrado: 531,2.

Paso 7. *Enantiómero individual de *terc-butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5,6-dicloro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato**

[0680] Una solución de *terc-butilo 3-[3-(1-((benciloxi)carbonilo)amino)etilo]-5,6-dicloro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato* [isómero pico 2 del paso 6] (0,29 g, 0,57 mmol) en metanol (17 ml) y 0,25 M HCl en agua (5,7 mL, 1,4 mmol) se desgasificó con nitrógeno, se trató con P-T/C al 5% (tipo Degussa) (73 mg, 25% en peso) y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con P-T/C al 5% adicional (tipo Degussa) (100 mg) y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol, se extrajo con diclorometano y se concentró para dar el producto deseado (0,21 g, 99%) como una espuma incolora que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_{13}H_{14}Cl_2NO_3$ (M-[NH₂]-[t-Bu]+H)⁺: m/z = 302,0, 304,0; Encontrado: 301,9, 304,0.

Paso 8. *N-[1-(3-Acetidina-3-ilo-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]-9H-purina-6-amina*

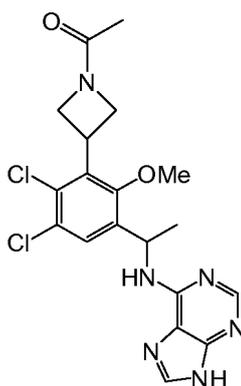
[0681] Una solución de *terc-butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5,6-dicloro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato* (0,11 g, 0,28 mmol), 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (0,10 g, 0,42 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4), y DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) en 1-butanol (2,8 ml) se calentó a 105°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío a 40°C para eliminar el butanol para dar el intermedio que contiene THP. Este intermedio se diluyó con metanol (1,5 ml) y HCl 6,0 M en agua (0,94 ml, 5,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para dar el intermedio que contenía Boc que se disolvió en cloruro de metileno (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo, se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min). Las fracciones de LCMS se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se trataron con bicarbonato de sodio sólido y se extrajeron en EtOAc. La fase orgánica se concentró y los residuos se reconcentraron a partir de EtOAc/heptano para dar el producto deseado (38 mg, 34%) como un sólido blanco. LCMS para $C_{17}H_{19}Cl_2N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 393,1; Encontrado: 393,0.

Paso 9. *N-[1-[4,5-dicloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo]-9H-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)*

[0682] Una solución de *N-[1-(3-acetidina-3-ilo-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]-9H-purina-6-amina* (18 mg, 0,045 mmol) en metanol (1 ml) fue tratada con acetona (0,026 ml, 0,36 mmol), agitada durante 30 minutos, tratada con triacetoxiborohidruro de sodio (0,028 g, 0,13 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado (16 mg, 54%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (br s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,36 - 8,15 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,87 - 5,54 (m, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 3,49 - 3,28 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 0,5H), 1,12 (dd, *J* = 6,4, 3,2 Hz, 5,5H). LCMS para $C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 435,1; Encontrado: 435,1.

Ejemplo 195. *N-[1-[3-(1-Acetilacetidina-3-ilo)-4,5-dicloro-2-metoxifenilo]etilo]-9H-purina-6-amina*

[0683]



5

10

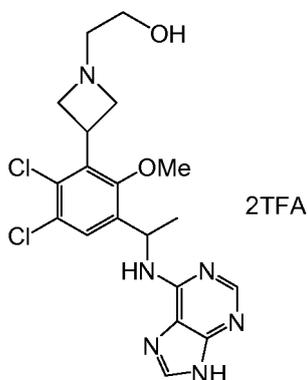
15

[0684] Una solución de *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina (25 mg, 0,064 mmol, del Ejemplo 194, Paso 8) en acetonitrilo (0,3 mL) se trató con DIPEA (28 μ l, 0,16 mmol) seguido de cloruro de acetilo (5,4 μ l, 0,076 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio IN (200 μ l) y se calentó brevemente con una pistola de calor. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado (6,3 mg, 23 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,15 - 8,06 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 5,82 - 5,61 (m, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 0,5H), 3,86 (s, 3H), 1,84 - 1,71 (m, 5H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 435,1; Encontrado: 435,0.

20

25

Ejemplo 196. 2-(3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)etanol bis(trifluoroacetato)

30 **[0685]**

35

40

45

[0686] Una solución de *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina (25 mg, 0,064 mmol, del Ejemplo 194, Paso 8) en metanol (1 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (10 mg, 0,16 mmol) seguido de {[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi}acetaldehído (36 μ l, 0,19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el sililo éter intermedio. Este intermedio se disolvió en THF (1 ml), se enfrió a 0°C, se trató con fluoruro de tetra-*N*-butilamonio 1,0 M en THF (0,64 ml, 0,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado (19 mg, 54 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,96 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,31 a 8,15 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,85 - 5,59 (m, 1H), 4,64 - 4,17 (m, 7H), 3,88 - 3,77 (m, 3H), 3,76 - 3,65 (m, 0,5H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 0,5H), 3,32 - 3,09 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 437,1, 439,1; Encontrado: 437,1, 439,1.

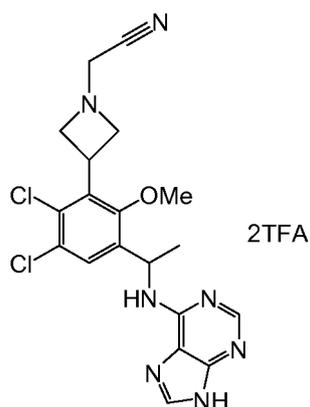
50

55

Ejemplo 206. (3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)acetonitrilo bis(trifluoroacetato)

60 **[0687]**

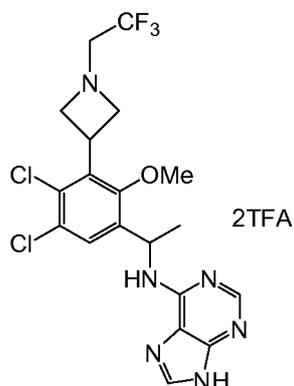
65



[0688] Una solución de *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]-9H-purina-6-amina (20 mg, 0,051 mmol, del Ejemplo 194, Paso 8) en acetonitrilo (1 ml) se trató con DIPEA (22 μ l, 0,13 mmol), se enfrió a 0°C, se trató con bromoacetnitrilo (4,3 mL, 0,061 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado (13 mg, 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (br s, 1H), 8,48-8,22 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 5,88 - 5,55 (m, 1H), 4,30 (br s, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para C₁₉H₂₀Cl₂ N₇O (M+H)⁺: m/z = 432,1, 434,1; Encontrado: 432,1, 434,1.

Ejemplo 207. *N*-(1-(4,5-Dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)acetidina-3-ilo]fenilo)etilo)-9H-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0689]



Paso 1. Bencilo [1-(3-acetidina-3-ilo-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]carbamato

[0690] Una solución de *tert*-butilo 3-[3-(1-(((benciloxi)carbonilo)amino)etilo)-5,6-dicloro-2-metoxifenilo]acetidina-1-carboxilato (200 mg, 0,39 mmol, del Ejemplo 194, Paso 6) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se disolvió en metanol (~ 20 ml) y se trató con solución saturada de bicarbonato de sodio (pH ~ 8). Luego se eliminó el metanol al vacío para dar una suspensión acuosa que se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (180 mg, 98%) que se usó sin purificación adicional. LCMS para C₂₀H₂₃Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 409,1, 411,1; Encontrado: 409,1, 411,1.

Paso 2. Bencilo (1-(4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)acetidina-3-ilo]fenilo)etilo)carbamato

[0691] Una solución de bencilo [1-(3-acetidina-3-ilo-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]carbamato (170 mg, 0,43 mmol) en THF (5,8 ml) se trató con trietilamina (110 μ l, 0,82 mmol), se enfrió a 0°C, se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (150 mg, 0,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (190 mg, 92%) que se usó sin purificación adicional. LCMS para C₂₂H₂₄Cl₂F₃N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 491,1, 493,1; Encontrado: 491,1, 493,1.

Paso 3. 1-(4,5-Dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)acetidina-3-ilo]fenilo) diclorhidrato de etanamina

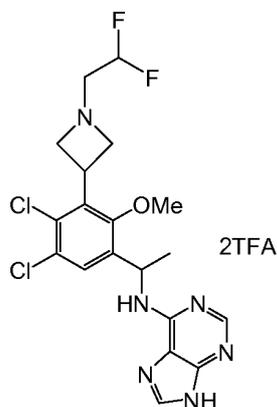
[0692] Una solución de bencilo (1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato (190 mg, 0,39 mmol) en metanol (11 ml) fue tratada con HCl 0,25 M en agua (3,9 ml, 0,98 mmol), desgasificada con nitrógeno durante 5 minutos, tratada con Pt/C al 5% (tipo Degussa) (96 mg, 50% en peso) y agitada bajo un globo de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un filtro desechable de PTFE. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (180 mg, 99%) que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_{14}H_{18}Cl_2F_3N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 357,1, 359,1; Encontrado: 357,0, 359,0.

Paso 4. *N*-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

[0693] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 194, paso 8, usando 1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etanamina diclorhidrato como material de partida con un rendimiento del 42%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91-8,72 (m, 1H), 8,55 - 8,16 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,00 - 5,50 (m, 1H), 4,51 - 4,18 (m, 3H), 4,13 - 3,50 (m, 7H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $C_{19}H_{20}Cl_2F_3N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 475,1, 477,1; Encontrado: 475,0, 477,0.

Ejemplo 210. *N*-(1-{4,5-Dicloro-3-[1-(2,2-difluoroetilo)acetidina-3-ilo]-2-metoxifenil}etilo)-9*H*-purina-6-amina bis(trifluoroacetato)

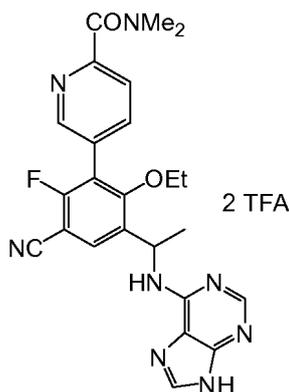
[0694]



[0695] Una solución de *N*-[1-(3-acetidina-3-ilo-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]-9*H*-purina-6-amina (15 mg, 0,038 mmol, del Ejemplo 194, Paso 8) en DMF (1 ml) se trató con trietilamina (13 μl, 0,095 mmol), se enfrió a 0°C, se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (12 mg, 0,058 mmol) y se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado (12 mg, 46%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (br s, 1H), 8,40 - 8,11 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,89 - 5,55 (m, 1H), 4,66 - 4,33 (m, 7H), 3,90 - 3,65 (m, 4H), 1,49 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{19}H_{21}Cl_2F_2N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 457,1, 459,1; Encontrado: 457,1, 459,1.

Ejemplo 211. 5-{3-ciano-6-etoxi-2-fluoro-5-[1-(9*H*-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

[0696]



Paso 1. 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etanona

5 **[0697]** El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 172, Paso 3, usando yoduro de etilo como material de partida con un rendimiento del 90%. LCMS para C₁₀H₁₀ClFIO₂ (M+H)⁺: m/z = 342,9, 344,9; Encontrado: 342,9, 344,8.

Paso 2. 1-(5-Cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etanamina

10 **[0698]** El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 179, paso 2, usando 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etanona como material de partida con un rendimiento del 22%. LCMS para C₁₀H₁₀ClFIO (M-[NH₂])⁺: m/z = 326,9; Encontrado: 327,0.

Paso 3. Enantiómero de *terc*-butilo [1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etilo]carbamato

15 **[0699]** El compuesto racémico deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 179, Paso 3, utilizando 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etanamina como material de partida con un rendimiento del 80%. Este material racémico se separó por HPLC quiral (columna Chiralcel AD-H, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 30% en hexanos a 12 ml/min, carga de columna ~ 30 mg/inyección) para dar el deseado pico 2 isómero. LCMS para C₁₀H₁₀ClFIO (M-[NH₂Boc])⁺: m/z = 326,9; Encontrado: 326,9.

Paso 4. N-[1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina

25 **[0700]** Una solución de *terc*-butilo [1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etilo]carbamato (1,0 g, 2,3 mmol) en cloruro de metileno (48 ml) se trató con ácido trifluoroacético (24 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se volvió a evaporar de metanol/tolueno (2x 50 ml) para eliminar todo el TFA residual para dar el intermedio de amina deseado. Una solución de la amina intermedia en etanol (20 ml) se trató con DIPEA (1,2 ml, 6,8 mmol) seguido de 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina (0,81 g, 3,4 mmol, del Ejemplo 176, Paso 4) y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea usando EtOAc en hexanos (0% - 65%) para dar el producto deseado (1,2 g, 94%). LCMS para C₂₀H₂₃ClFIN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 546,1; Encontrado: 546,0.

Paso 5. 5-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-[[9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino)etilo]fenilo]piridina-2-carbonitrilo

35 **[0701]** Una solución de N-[1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etilo]-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-amina (170 mg, 0,31 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina-2-carbonitrilo (86 mg, 0,37 mmol, Frontier Scientific, Cat. N° C1628), carbonato de sodio (66 mg, 0,62 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladioo(II), complejo con diclorometano (1:1) (31 mg, 0,037 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (0,4 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y se agitó a 95°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea usando EtOAc en hexanos (25% -100%) a dar el producto deseado (81 mg, 50%). LCMS para C₂₆H₂₆ClFIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 522,2; Encontrado: 522,2.

Paso 6. 5-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]piridina-2-ácido carboxílico

50 **[0702]** Una solución de 5-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-[[9-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-9H-purina-6-ilo]amino)etilo]fenilo] se trató piridina-2-carbonitrilo (0,070 g, 0,13 mmol) en etanol (1,2 ml) con hidróxido de sodio 3 M en agua (0,6 ml, 2 mmol) y se agitó a 90°C durante 4 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con HCl 12 M en agua (0,1 ml, 2 mmol) y se agitó a 20°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con HCl 12 M adicional en agua (0,2 ml, 2 mmol) y se agitó a 20°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto deseado (61 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. LCMS para C₂₁H₁₉ClFN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 457,1; Encontrado: 457,1.

Paso 7. 5-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

60 **[0703]** Una solución de 5-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo]piridina-2-ácido carboxílico (61 mg, 0,13 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (0,11 g, 0,26 mmol) en DMF (1,4 ml) se trató con dimetilamina 2,0 M en THF (0,26 ml, 0,52 mmol) seguido de trietilamina (0,072 ml, 0,52 mmol) y se agitó a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite crudo. El material bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea usando EtOAc en hexanos (0% - 70%) para dar el producto deseado (4,7 mg, 7%). LCMS para C₂₃H₂₄ClFN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 484,2; Encontrado: 484,1.

65

Paso 4. *Enantiómero de terc-butilo (1-{5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato*

[0710] El compuesto racémico deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 179, Paso 3, usando 1-{5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etanamina como material de partida. Este material racémico se separó por HPLC quiral (columna ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 10% en hexanos a 12 ml/min) para dar el pico 1 isómero deseado. LCMS para C₂₁H₂₇ClFN₂O₅S (M+H)⁺: m/z = 473,1; Encontrado: 473,2.

Paso 5. *1-{5-Cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etanamina diclorhidrato*

[0711] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 179, paso 5, usando *terc*-butilo (1-{5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)carbamato como material de partida en cuantitativo rendimiento. LCMS para C₁₆H₁₉ClFN₂O₃S (M+H)⁺: m/z = 373,1; Encontrado: 373,1.

Paso 6. *N*-(1-{5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina

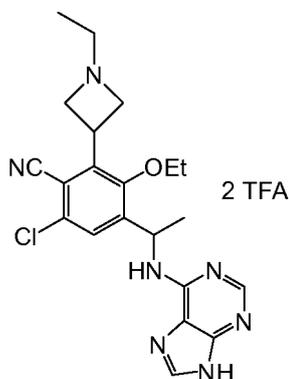
[0712] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 194, paso 8, usando diclorhidrato de 1-{5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etanamina como material de partida con un rendimiento del 60%. LCMS para C₂₁H₂₁ClFN₆O₃S (M+H)⁺: m/z = 491,1; Encontrado: 491,1.

Paso 7. *4-Etoxi-2-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo bis(trifluoroacetato)*

[0713] El compuesto racémico deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 211, paso 8, usando *N*-(1-{5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina como material de partida en 82% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,09 - 9,05 (m, 1H), 8,82 - 8,67 (m, 1H), 8,57 - 8,52 (m, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,92 - 5,70 (m, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para C₂₂H₂₁FN₇O₃S (M+H)⁺: m/z = 482,1; Encontrado: 482,2.

Ejemplo 213. *6-cloro-3-etoxi-2-(1-etilo azetidín 3-ilo)-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo bis(trifluoroacetato)*

[0714]



Paso 1 *4-Aceto-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo*

[0715] Una solución de 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etanona (1,0 g, 2,9 mmol, de Ejemplo 211, Paso 1) y cianuro de potasio (0,29 g, 4,4 mmol) en DMF (11 mL) se agitó a 40°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite de naranja crudo. El material bruto se disolvió en hexano/diclorometano 1:1 y se purificó por cromatografía en columna instantánea usando EtOAc en hexanos (0% - 30% durante 30 minutos) para dar el producto deseado (0,79 g, 77%). LCMS para C₁₁H₁₀ClINO₂ (M+H)⁺: m/z = 349,9; Encontrado: 349,9.

Paso 2. *terc-Butilo 3-(3-aceto-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo)acetidina-1-carboxilato*

[0716] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 165, Paso 1, usando 4-aceto-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo como material de partida con un rendimiento del 82%. LCMS para C₁₉H₂₃ClN₂O₄Na (M+Na)⁺: m/z = 401,1; Encontrado: 401,0.

Paso 3. *terc-Butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo]acetidina-1-carboxilato*

[0717] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 179, paso 2, usando *tert*-butilo 3-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo)acetidina-1-carboxilato como material de partida con un rendimiento cuantitativo. LCMS para C₁₉H₂₆CIN₃O₃Na (M+Na)⁺: m/z = 402,2; Encontrado: 402,1.

Paso 4. 2-Acetidina-3-ilo-6-cloro-3-etoxi-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo

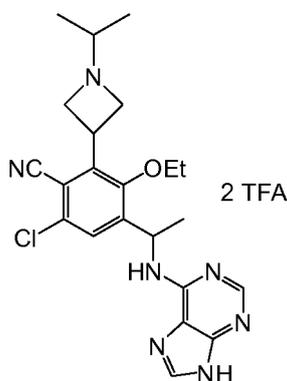
[0718] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 194, paso 8, el uso de *tert*-butilo 3-[3-(1-aminoetilo)-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo]acetidina-1-carboxilato de metilo como material de partida con un rendimiento del 90%. LCMS para C₁₉H₂₁CN₇O (M+H)⁺: m/z = 398,1; Encontrado: 398,1.

Paso 5. 6-cloro-3-etoxi-2-(1-etilacetidina-3-ilo)-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo bis(trifluoroacetato)

[0719] Una solución de 2-acetidina-3-ilo-6-cloro-3-etoxi-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo (45 mg, 0,11 mmol) en metanol (1,5 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (0,022 g, 0,35 mmol) seguido de acetaldehído (0,079 ml, 1,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado (27 mg, 40 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,80 - 5,61 (m, 1H), 4,69 - 4,47 (m, 3H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS para C₂₁H₂₅CIN₇O (M+H)⁺: m/z = 426,2; Encontrado: 426,2.

Ejemplo 214. 6-cloro-3-etoxi-2-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo bis(trifluoroacetato)

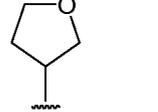
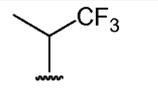
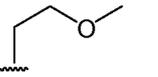
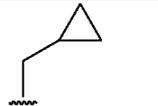
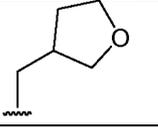
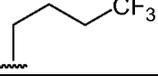
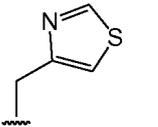
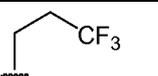
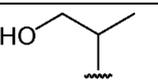
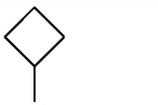
[0720]



[0721] El compuesto racémico deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 213, Paso 5, usando acetona como material de partida con un rendimiento del 37%. Este material racémico se separó por HPLC quiral (columna ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 30% en hexanos a 12 ml/min) para proporcionar el isómero pico 1 deseado (tiempo de retención: 13,6 min). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,86 - 5,58 (m, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 3H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,50 - 3,31 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,13 (dd, *J* = 6,4, 3,0 Hz, 3H). LCMS para C₂₂H₂₇CIN₇O (M+H)⁺: m/z = 440,2; Encontrado: 440,2.

[0722] Los procedimientos experimentales para compuestos adicionales se resumen en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Nº Ej.	Nombre	R	Sal	Proc. ^a
197	<i>N</i> -(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(tetrahidrofurano-3-ilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina bistrifluoroacetato		2TFA	194
198	<i>N</i> -(1-{4,5-Dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina bistrifluoroacetato		2TFA	194
199	<i>N</i> -(1-{4,5-Dicloro-2-metoxi-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina	- CH ₃	-	194
200	<i>N</i> -(1-{4,5-Dicloro-2-metoxi-3-[1-(2-metoxietilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina		-	194
201	<i>N</i> -(1-{4,5-Dicloro-3-[1-(ciclopropilmetilo)acetidina-3-ilo]-2-metoxifenil}etilo)-9H-purina-6-amina		-	194
202	<i>N</i> -(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(tetrahidrofurano-3-ilmetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina		-	194
203	<i>N</i> -(1-{4,5-Dicloro-2-metoxi-3-[1-(4,4,4-trifluorobutilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina		-	194
204	<i>N</i> -(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(1,3-tiazol-4-ilmetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina		-	194
205	<i>N</i> -(1-{4,5-Dicloro-2-metoxi-3-[1-(3,3,3-trifluoropropilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina		-	194
208	2-(3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)propano-1-ol bistrifluoroacetato		2TFA	194
209	<i>N</i> -(1-{4,5-dicloro-3-(1-ciclobutilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo}etilo)-9H-purina-6-amina bistrifluoroacetato		2TFA	194

Datos ¹H RMN (500 espectrómetro Varian Inova, un 400 espectrómetro de mercurio, o un Varian (o Mercurio) 300 Spectrom eter) y datos espectrales de masa LCMS (MS) para los compuestos anteriormente se proporciona a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11. Datos de ^1H RMN para compuestos en la Tabla 10

Nº Ej.	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectros de ^1H RMN
5 197	463,0,465,0	DMSO- d_6	300	δ 10,44 (br s, 1H), 9,93 (br s, 0,5H), 8,78 - 8,65 (m, 1H), 8,37 - 8,25 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,97 - 5,53 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 2H), 4,43 - 4,20 (m, 3H), 4,12 - 4,01 (m, 0,5H), 3,94 - 3,86 (m, 1,5H), 3,83 (s, 3H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 2,24 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
10 198	489,0, 491,0	DMSO- d_6	300	δ 8,64 (br s, 1H), 8,34 - 8,20 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,83 - 5,57 (m, 1H), 4,29 - 4,04 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,74 - 3,38 (m, 3H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
15 199	407,0, 409,0	DMSO- d_6	300	δ 8,30 - 7,94 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 5,97 - 5,53 (m, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,95 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
20 200	451,0, 453,0	DMSO- d_6	300	δ 8,16 - 7,97 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 5,87 - 5,54 (m, 1H), 4,00 - 3,83 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
25 201	447,0	DMSO- d_6	300	δ 8,30 - 7,97 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 5,88 - 5,53 (m, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,16 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,81 - 0,63 (m, 1H), 0,49 - 0,25 (m, 2H), 0,09 - -0,02 (m, 2H).
30 202	477,1	DMSO- d_6	300	δ 8,19 - 8,07 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 5,86 - 5,48 (m, 1H), 4,04 - 3,83 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,77 - 3,53 (m, 3H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,80 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
35 203	503,1	DMSO- d_6	300	δ 8,22 - 8,03 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 5,91 - 5,50 (m, 1H), 4,03 - 3,85 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,40 - 2,15 (m, 4H), 1,56 - 1,36 (m, 4H).
40 204	490,0	DMSO- d_6	300	δ 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,03 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 - 5,50 (m, 1H), 4,08 - 3,85 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
45 205	489,0	DMSO- d_6	300	δ 8,25 - 7,97 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 5,97 - 5,45 (m, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,41 - 2,18 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
50 208	451,0, 453,0	DMSO- d_6	300	δ 10,01 (br s, 1H), 8,63 - 8,44 (m, 1H), 8,36 - 8,14 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,86 - 5,60 (m, 1H), 4,59 - 4,45 (m, 2H), 4,43 - 4,22 (m, 3H), 3,84 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 3,70 - 3,55 (m, 1H), 3,50 - 3,31 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 - 1,17 (m, 0,5H), 1,16 - 1,02 (m, 2,5H).
55 209	447,1, 449,1	DMSO- d_6	300	δ 10,54 (br s, 1H), 9,83 (br s, 0,5H), 8,57 (br s, 1H), 8,39 - 8,16 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 2H), 4,45 - 4,21 (m, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 3H), 2,19 - 1,97 (m, 4H), 1,87 - 1,63 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (s, 1H).

50 **Ejemplo A: Ensayo de proximidad de centelleo PI3K δ**

[0723] **Materiales:** [γ - ^{33}P]ATP (10 mCi/mL) se adquirió de Perkin-Elmer (Waltham, MA). Sustrato de lípido quinasa, D-mio-Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, 3-O-fosfo enlazado (PIP₂), CAS 204858-53-7, fue comprado a Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). PI3K δ (p110 δ /p85 α) se adquirió de Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se compraron de SigmaAldrich (St. Louis, MO). Los granos de centelleo de germen de trigo (WGA) YSi SPA Scintillation Beads se adquirieron de GE Health Life Sciences (Piscataway, NJ).

[0724] **Ensayo:** La reacción de la quinasa se realizó en una placa blanca de matriz de poliestireno de 384 pocillos de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 μl . Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 0,5%. Los ensayos de PI3K se llevaron a cabo a temperatura ambiente en MOPS 20 mM, pH 6,7, MgCl₂ 10 mM, DTT 5 mM y CHAPS 0,03%. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final consistió en 20 μM de PIP₂, 20 μM de ATP, 0,2 μCi m Ci[γ - ^{33}P]ATP, 4 nM PI3K δ . Las reacciones se incubaron durante 210 minutos y se terminaron mediante la adición de 40 μl de perlas de SPA suspendidas en tampón

de temple: fosfato de potasio 150 mM pH 8,0, glicerol al 20%. EDTA 25 mM, ATP 400 μ M. La concentración final de perlas de SPA es de 1,0 mg/ml. Después del sellado de la placa, las placas se agitaron durante la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos, la radiactividad del producto se determinó por centelleo contando Topcount (Perkin-Elmer). La determinación CI_{50} se realizó mediante el ajuste de la curva de actividad de control por ciento frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 3,0. La Tabla 12 muestra datos de ensayo de proximidad de centelleo PI3K δ para ciertos compuestos descritos en este documento.

Tabla 12. Datos CI_{50} para ensayo de proximidad de centelleo PI3K δ

Ejemplo	CI_{50} (nM)		
1	B	17	A
2	A	18	D
3	C	19	A
4	E	20	A
5	A	21	A
6	A	22	A
7	A	23	A
8	A	24	A
9	B	25	A
10	A	26	A
11	A	27	A
12	A	28	A
13	A	29	A
14	A	30	A
15	A	31	A
16	A	32	A
		33	A

10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 764 848 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

34	A
35	B
36	A
37	A
38	C
39	C
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	C
48	A
49	A
50 ^a	A/B
51	A
52	A
53	A
54 ^a	A/A
55	A
56	A
57	A
58	B
59	C
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74 ^a	A/A
75 ^a	A/A
76	A
77	A
78	A

79	C
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	D
86 ^a	B/C
87	A
88	A
89	B
90	D
91	B
92	C
93	B
94	A
95	A
96	A
97	B
98	A
99	D
100	A
101	C
102	C
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	B
119	C
120	B
121	A
122	D
123	B

ES 2 764 848 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

124	A
125	B
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	B
134	A
135	A
136	C
137	B
138	B
139	B
140	B
141	D
142	B
143	C
144	A
145	A
146	B
147	A
148	B
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A

169	A
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A
179	A
180	A
181	A
182	A
183	A
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192 ^a	A/A
193 ^a	A/A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	A
202	A
203	A
204	A
205	A
206	A
207	A
208	A
209	A
210	A
211	A
212	A
213	A

214	A
-----	---

* "A" = <50 nM; "B" = 50 nM-100 nM; "C" = > 100 nM a 250 nM; "D" = > 250 nM a 500 nM; "E" = > 500 nM a 1 µM; y "F" = > 1 µM; nt = no probado

^a dos isómeros fueron aislados en los correspondientes experimentos y fueron probados respectivamente

Ejemplo B: Ensayo de proliferación de células B

[0725] Para adquirir células B, se aíslan PBMC humanas de la sangre periférica de donantes normales, libres de fármacos mediante centrifugación en gradiente de densidad estándar en Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y se incubaron con microperlas anti-CD 19 (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Luego, las células B se purifican por inmunoclasificación positiva utilizando un autoMacs (Miltenyi Biotech) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

[0726] Las células B purificadas (2×10^5 /pocillo/200 µl) se cultivan en placas de unión ultra bajas de 96 pocillos (Corning, Corning, NY) en RPMI1640, 10% de FBS y cabra F(ab')₂ IgM antihumana (10 µg/ml) (Invitrogen, Carlsbad, CA) en presencia de diferentes cantidades de compuestos de prueba durante tres días. Luego se agrega [³H]-timidina (1 µCi/pocillo) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS a los cultivos de células B durante 12 h adicionales antes de que la radiactividad incorporada se separe por filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) y se mida por recuento de centelleo líquido con un TopCount (Packard Bioscience).

Ejemplo C: Ensayo de proliferación celular Pfeiffer

[0727] La línea celular Pfeiffer (linfoma difuso de células B grandes) se adquirió de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvo en el medio de cultivo recomendado (RPMI y FBS al 10%). Para medir la actividad anti-proliferación de los compuestos, las células Pfeiffer se sembraron con medio de cultivo (2×10^3 células/pocillo/por 200 mL) en placas de 96 pocillos de unión ultra-bajas (Corning, Corning, NY), en la presencia o ausencia de un rango de concentración de compuestos de prueba. Después de 3-4 días, se añadió [³H]-timidina (1 µCi/pocillo) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS al cultivo celular durante 12 h adicionales antes de separar la radiactividad incorporada por filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) y medirse por recuento de centelleo líquido con un TopCount (Packard Bioscience). La Tabla 13 muestra los datos de proliferación celular de Pfeiffer para ciertos compuestos descritos aquí.

Tabla 13: Datos CI₅₀ para ensayo de proliferación de células Pfeiffer*

Ejemplo	CI ₅₀ (nM)		
1	C	46	A
2	A	47	D
3	D	48	A
5	A	49	A
6	A	50 ^a	D/ C
7	A	51	A
8	D	52	A
9	B	53	A
10	B	60	D
11	A	71	A
12	A	72	A
13	A	73	A
14	A	74 ^a	A/A
15	A	75 ^a	A/B
16	A	76	A
17	A	77	A
18	B	78	A
19	A	79	B
20	B	80	A
21	A	81	A
22	A	82	A
23	A	83	A
24	B	84	A
25	A	86 ^a	D/D
26	A	87	A
27	B	88	A
28	B	89	C
29	B	91	D
30	B	92	B
31	A	93	D
32	A	94	A
33	A	95	C
34	A	96	A
35	D	97	B
36	A	98	A
37	A	100	D
38	D	106	A
39	D	107	B
40	A	109	A
41	D	110	B
42	B	111	A
43	B	112	A
44	B	124	A
45	B	166	A
		170	A

5

174	A
176	A
177	A
178	A
179	A
180	A
187	A
194	A
195	A
196	A
197	A

10

15

199	A
200	A
201	A
202	A
203	A
204	A
205	A
208	A
212	B
213	A

* "A" = <100 nM; "B" = 100 nM-500 nM; "C" = > 500 nM a 1 µM; "D" = > 1 µM

^a dos isómeros fueron aislados en los correspondientes experimentos y fueron probados respectivamente

20

Ejemplo D: Ensayo de fosforilación de Akt

25

30

[0728] Células Ramos (linfocitos B de linfoma de Burkitts) se obtienen de ATCC (Manassas, VA) y se mantienen en RPMI1640 y 10% de FBS. Las células (3×10^7 células/tubo/3 ml en RPMI) se incuban con diferentes cantidades de compuestos de prueba durante 2 h a 37°C y luego se estimulan con IgM antihumana de cabra F(ab')₂ (5 µg/mL) (Invitrogen) durante 17 minutos en un baño de agua a 37°C. Las células estimuladas se centrifugan a 4°C con centrifugación y los extractos de células enteras se preparan usando 300 µl de tampón de lisis (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Los lisados resultantes son sonicados y se recogen los sobrenadantes. El nivel de fosforilación de Akt en los sobrenadantes se analiza mediante el uso de kits ELISA sandwich de fosfo-Akt1 (Ser473) PathScan (Cell Signaling Technology) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

35

40

45

50

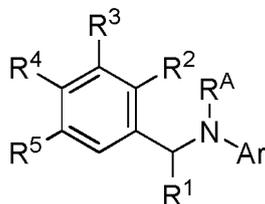
55

60

65

REIVINDICACIONES

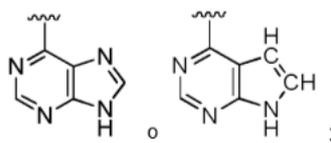
1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

Ar es



R¹ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, y C₁₋₆ haloalquilo;

en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, y C₂₋₆ alquiniilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de halo, OH, CN, NR^{1a}R^{2b}, C₁₋₆ alcoxi y C₁₋₆ haloalcoxi;

cada R^{1a} y R^{2b} se selecciona independientemente de H y C₁₋₆ alquilo;

o cualquier R^{1a} y R^{2b} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionado de C₁₋₆ alquilo;

R² se selecciona de halo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, -L-(C₁₋₆ alquilo), -L-(C₁₋₆ haloalquilo), y -L-(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy² y -(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy²;

en donde dicho C₁₋₆ alquilo y -L-(C₁₋₆ alquilo) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;

L es O, NR^B, S, S(O), S(O)₂, C(O), C(O)NR^B, S(O)NR^B, S(O)₂NR^B, NR^BC(O), NR^BS(O) y NR^BS(O)₂;

R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₆ alquilo;

Cy² se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada uno de los cuales está sustituido con p grupos R^{2a} seleccionados independientemente;

en donde p es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{2a} se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfinoilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcocicarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

R³ es halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₁₋₆ haloalquilo, -(C₁₋₄ alquilenilo)_r-Cy³, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^b, NR^fC(O)R^b, NR^fC(O)OR^b, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d;

en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquiniilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} independientemente seleccionados;

Cy³ se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente;

siempre que uno de los siguientes es cierto:

(1) R³ es -(C₁₋₄ alquilenilo)R-Cy³; o

(2) R² se selecciona de -L-(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy² y -(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy²; o

(3) R³ es -(C₁₋₄ alquilenilo)_r-Cy³; y R² se selecciona de -L-(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy² y -(C₁₋₄ alquilenilo)_n-Cy²;

5 cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ heterocicloalquilo cicloalquilo, de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₄ alquilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^{cR^d}, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^{cR^d}, NR^{cR^d}, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^b, NR^cC(O)NR^{cR^d}, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^{cR^d}, NR^cC(=NR^e)NR^{cR^d}, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^{cR^d}, S(O)R^b, S(O)NR^{cR^d}, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^{cR^d};

10 en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcocixarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilamino carbonilamino, y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

20 R⁴ se selecciona de H, OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcocixarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminosulfonilamino, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino, y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

25 R⁵ se selecciona de halo, OH, CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi;

30 cada R^a, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo y (miembros de C₅₋₄ heteroarilo)-C₁₋₄ alquilo;

35 en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo y (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₄ alquilo son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcocixarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminosulfonilamino, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, C₁₋₆ alquilamino carbonilamino y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

40 cada R^b se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo (4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo, fenilo-C₁₋₄ alquilo y (miembros de C₅₋₄ heteroarilo)-C₁₋₄ alquilo;

45 cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino, tio, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di(C₁₋₆ alquilo)carbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilcarbonilo, C₁₋₆ alcocixarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilaminosulfonilo, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C₁₋₆ alquilaminosulfonilamino, di(C₁₋₆ alquilo)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilamino C₁₋₆ aminocarbonilamino y di(C₁₋₆ alquilo)aminocarbonilamino;

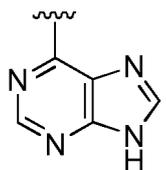
50 cada R^e se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, CN, OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₄ alquilcarbamilo, di(C₁₋₄ alquilo)carbamilo, y C₁₋₄ alquilcarbonilo;

55 cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquilcarbonilo y C₁₋₄ alcocixarbonilo; n es 0 o 1;

y R es 0 o 1;

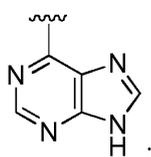
60 en donde los átomos de carbono que forman anillos y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar es



- 5
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 se selecciona de H, halo, CN, C_{1-6} alquilo, ciano- C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo.
- 10
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{1-3} alquilo.
- 15
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es metilo.
- 20
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es C_{1-6} alquilo, -O-(C_{1-6} alquilo), -O-(C_{1-4} alquileno)_n-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{2a} es independientemente halo.
- 25
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es metoxi.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es H.
- 30
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es Cl, F, metilo o CN.
- 35
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es CN, NO_2 , Cy^3 , $C(O)NR^cR^d$, $NR^fC(O)OR^b$, $NR^fS(O)_2R^b$, o $NR^cC(O)R^b$.
- 40
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es Cy^3 .
- 45
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy^3 se selecciona entre heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente.
- 50
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde Cy^3 se selecciona de fenilo, un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina-2-ona, un anillo de 1,3-oxazolidina-2-ona, un anillo de isoxazol, un anillo de pirazol, un anillo de tetrazol, un anillo de triazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de acetidina, un anillo de pirrol, un anillo de tetrahydrofurano y un anillo de morfolina-2-ona; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente; cada R^a , R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo C_{2-7} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, y amino; y cada R^b se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi y amino.
- 55
15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

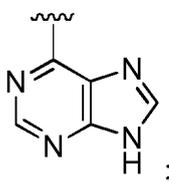
Ar es



R¹ es C₁₋₆ alquilo;
 R^A es H;
 R² es C₁₋₆ alquilo, -O-(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₄ alquilenos)_n-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros) o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;
 5 Cy² se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;
 R³ es CN, NO₂, Cy³, C(O)NR^cR^d, NR^fC(O)OR^b, NR^fS(O)₂R^b, y NR^cC(O)R^b; Cy³ se selecciona de C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;
 10 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente; R⁴ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, ciano C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo; y R⁵ es halo; cada R^{2a} se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino y di(C₁₋₆ alquilo)amino;
 cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, y S(O)₂R^b;
 15 en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino y di(C₁₋₆ alquilo)amino;
 cada R^a, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, y C₁₋₆ haloalcoxi; y
 cada R^b se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo
 20 de 4-7 miembros;
 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, y C₁₋₆ haloalcoxi

16. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Ar es



R¹ es metilo o etilo;
 R^A es H;
 R² se selecciona entre C₁₋₆ alquilo, -O-(C₁₋₆ alquilo), -O-(C₁₋₄ alquilenos)_n-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros) y fenilo;
 45 en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halo seleccionados independientemente;
 R³ se selecciona de CN, NO₂, Cy³, C(O)NR^cR^d, NR^fC(O)OR^b, NR^fS(O)₂R^b, y NR^cC(O)R^b;
 Cy³ se selecciona de fenilo, un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina-2-ona, un anillo de 1,3-oxazolidina-2-ona, un anillo de isoxazol, un anillo de pirazol, un anillo de triazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de acetidina, un anillo de pirrol, un anillo de tetrahidrofurano y un anillo de morfolina-2-ona;
 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente;
 55 R⁴ se selecciona entre H, halo, C₁₋₃ alquilo, CN, ciano-C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ haloalquilo;
 R⁵ se selecciona de C₁₋₃ alquilo, halo, y CN;
 cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₃ alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₃ alquilo, OR^a, C(O)R^b, C(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, y S(O)₂R^b;
 60 en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, ciano-C₁₋₆ alquilo, HO-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquilo)amino y cicloalquilo C₃₋₇;
 cada R^a, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4-7 miembros;
 65 en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo C₂₋₇ están cada uno opcionalmente sustituido

con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, y amino; cada R^b se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

5 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi y amino; y cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilcarbonilo y C₁₋₄ alcoxycarbonilo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:

10 a) seleccionado de:

4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carbonitrilo;
 4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carboxamida;
 N-[1-(4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-nitrobifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 15 4-cloro-3-(cianometilo)-3'-fluoro-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carbonitrilo;
 1-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}pirrolidina-2-ona;
 1-{4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}pirrolidina-2-ona;
 3-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}-1,3-oxazolidina-2-ona;
 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 20 N-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}acetamida;
 Dimetilo {4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo} tercbutilo;
 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{4-cloro-3'-fluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-ilo}-N-(metilsulfonilo)metanosulfonamida;
 25 N-{1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}pirrolidina-2-ona;
 4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilo-6-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-2-carboxamida;
 N-(1-{5-cloro-3-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo)-9H-purina-6-amina;
 30 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piperidina-4-ol;
 3'-cloro-4-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida;
 3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 1-{(3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo)carbonilo}acetidina-3-carbonitrilo;
 N-{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3'-fluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 35 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 40 (4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1H-pirazol-1-ilo)acetoneitrilo;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}acetamida;
 45 N-[1-(5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-3',5'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carbonitrilo;
 3'-cloro-N-ciclopropilo-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 50 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(3',5-dicloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 3,3'-dicloro-6'-metoxi-N,2'-dimetilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 55 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-4'-etoxi-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carbonitrilo;
 {3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}acetoneitrilo;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4'-(metoximetilo)-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 60 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(1H-pirazol-1-ilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3'-(metoximetilo)-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[6-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)piridina-3-ilo]fenilo]etilo)-9H-purina-6-amina;
 {3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-ilo}acetoneitrilo;
 65 N-[1-(3',5,5'-tricloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(6-morfolina-4-ilpiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;

- N-{1-[5-cloro-3-(3-fluoro-2-morfolina-4-ilpiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2',5'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(6-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 5 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo} nicotinonitrilo;
 3-(4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1H-pirazol-1-ilo)-3-(cianometilo)ciclobutanocarbonitrilo;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(5-metilpiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 10 N-{1-[3-(6-aminopiridina-3-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-carbonitrilo;
 N-{1-[5-cloro-3-(6-isopropoxipiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 3'-cloro-N-etilo-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-N,N,2'-trimetilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 15 N-{1-[5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(pirrolidina-1-ilcarbonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(morfolina-4-ilcarbonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-N,2'-dimetilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 1-((3'-cloro-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo)carbonilo)piperidina-4-ol;
 3'-cloro-N-ciclobutilo-3-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 20 173 ϵ N-{1-[5-cloro-3-(2-fluoropiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(3',5-dicloro-5'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-5'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(6-fluoro-5-metilpiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-morfolina-4-ilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 25 N-[1-(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(trifluorometoxi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-3'-etoxi-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(4',5-dicloro-3'-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-4'-fluoro-2-metoxi-6-metilo-3'-(trifluorometilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 30 3'-cloro-4-fluoro-6'-metoxi-N,N,2'-trimetilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida;
 N-[1-(5-cloro-4'-fluoro-2,3'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2,3',4'-trimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(3',5-dicloro-2,4'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(2-cloropiridina-4-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 35 N-[1-(4',5-dicloro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3'-(dimetilamino)-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2,4'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2,4'-dimetoxi-3',6-dimetilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2,3'-dimetoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 40 N-{3'-cloro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-ilo}acetamida;
 N-[1-(5-cloro-3',4'-difluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 3'-cloro-5-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida;
 N-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(morfolina-4-ilcarbonilo)piridina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 45 N-(5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)acetamida;
 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo} nicotinonitrilo;
 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5'-cloro-6'-metilo-4-(metilsulfonilo)-1,1':2',1"-terfenilo-3'-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 50 N-(1-{4-cloro-6-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]-5-metilbifenilo-2-ilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 5'-cloro-N-ciclopropilo-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[6-(2-aminopirimidina-5-ilo)-4-cloro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 5'-cloro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-carbonitrilo;
 N-{1-[4-cloro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 55 N-{5'-cloro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-ilo}acetamida;
 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3'-fluoro-5-metilo-6-(1,3,5-trimetilo-1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 60 N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-piridina-3-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 5'-cloro-3'',5''-difluoro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-carbonitrilo;
 N-{1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-5-metilo-6-pirimidina-5-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 65 N-{5'-cloro-3'',5''-difluoro-6'-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2',1"-terfenilo-4-ilo}acetamida;
 N-{1-[4-cloro-6-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;

- N-{1-[5-fluoro-2-metoxi-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(3'-etoxi-5-fluoro-2-metoxi-6-metilbifenilo-3-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-ciclopropilo-3'-fluoro-6'-metoxi-2'-metilo-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[5-fluoro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 5 N-{1-[5-fluoro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-pirazol-4-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)-3-piridina-4-ilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 10 N-[1-(5-cloro-2,4-dimetilo-3-piridina-4-ilo-fenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-6-metilo-4'-(metilsulfonilo)-2-(2-morfolina-4-iletexi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-3',5'-difluoro-6-(2-metoxipirimidina-5-ilo)bifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{5'-cloro-3",5"-difluoro-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]-1,1':2",1"-terfenilo-4-ilo}acetamida;
 N-[1-(4-cloro-3',5'-difluoro-6-piridina-4-ilbifenilo-2-ilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 15 N-{1-(4-cloro-3',5'-difluoro-6-pirimidina-5-ilbifenilo-2-ilo)etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4-cloro-6-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5'-cloro-3",5"-difluoro-4-(metilsulfonilo)-1,1':2",1"-terfenilo-3'-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[6-(2-aminopirimidina-5-ilo)-4-cloro-3',5'-difluorobifenilo-2-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 20 N-{5'-cloro-2'-metoxi-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-ilo}acetamida;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2-metoxi-3-piridina-4-ilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(5-cloro-2-metoxi-3-pirimidina-5-ilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(2,6-difluoropiridina-4-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 25 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4'-(metilsulfonilo)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 3,5'-dicloro-2'-metoxi-N-metilo-3'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[5-cloro-3-(2-fluoropiridina-4-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 30 N-{1-[5-cloro-3-(6-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-3-(6-metoxipiridina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(2-aminopirimidina-5-ilo)-5-cloro-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3'-metoxi-6-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 35 N-{1-[5-cloro-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3',4'-dimetoxi-6-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)bifenilo-3-ilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 3,3'-dicloro-N,2'-dimetilo-6'-(2-morfolina-4-iletexi)-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-4-carboxamida;
 N-{1-[5-cloro-4-metilo-3-[5-(morfolina-4-ilcarbonilo)piridina-3-ilo]-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 40 N-{1-[5-cloro-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(5-{3-cloro-2-metilo-6-(2-morfolina-4-iletexi)-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)acetamida;
 3'-cloro-5-fluoro-2'-metilo-6'-(2-morfolina-4-iletexi)-5'-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]bifenilo-3-carboxamida;
 45 N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 y N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4-metilo-2-(2-morfolina-4-iletexi)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente; o
 b) seleccionado de: N-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-piridazina-4-ilo-fenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
- N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-[1-(3-acetidina-3-ilo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-9H-purina-6-amina;
 55 N-{1-[3-(1-acetilacetidina-3-ilo)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 metilo 3-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-carboxilato;
 3-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N-metilacetidina-1-carboxamida;
 N-(1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[1-(metilsulfonilo)acetidina-3-ilo]fenilo]etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 60 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-etoxi-4-metilo-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-piperidina-4-ilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,1-dimetilo-1H-pirrol-2-carboxamida;
 65 N-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilpiperidina-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;

6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridazina-4-carboxamida;
 5-{3-cloro-2-ciano-6-etoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
 6-cloro-3-etoxi-2-[6-(1-hidroxietilo)piridina-3-ilo]-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo;
 N-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-metoxi-4-metilfenilo]propilo}-9H-purina-6-amina;
 5 N-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]fenilo}propilo)-9H-purina-6-amina;
 (5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)metanol;
 2-(5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}piridina-2-ilo)propano-2-ol;
 N-(1-{5-cloro-2-metoxi-3-[6-(1-metoxi-1-metiletilo)piridina-3-ilo]-4-metilfenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 3-etoxi-6-metilo-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo;
 10 N-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina hidrocioruro;
 N-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 5-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-3-isopropilo-1,3-oxazolidina-2-ona;
 1-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-2-morfolina-4-iletanol;
 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-4-isopropilmorfolina-3-ona;
 15 4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}pirrolidina-2-ona;
 4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-1-metilpirrolidina-2-ona;
 N-{1-[4,5-dicloro-3-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[3-(1-acetilacetidina-3-ilo)-4,5-dicloro-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 2-(3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)etanol;
 20 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(tetrahidrofurano-3-ilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-{1-[4,5-dicloro-2-metoxi-3-(1-metilacetidina-3-ilo)fenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2-metoxietilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-3-[1-(ciclopropilmetilo)acetidina-3-ilo]-2-metoxifenil}etilo)-9H-purina-6-amina;
 25 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(tetrahidrofurano-3-ilmetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(4,4,4-trifluorobutyl)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(1,3-tiazol-4-ilmetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(3,3,3-trifluoropropilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 (3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)acetnitrilo;
 30 N-(1-{4,5-dicloro-2-metoxi-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)acetidina-3-ilo]fenilo}etilo)-9H-purina-6-amina;
 2-(3-{2,3-dicloro-6-metoxi-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}acetidina-1-ilo)propano-1-ol;
 N-{1-[4,5-dicloro-3-(1-ciclobutilacetidina-3-ilo)-2-metoxifenilo]etilo}-9H-purina-6-amina;
 N-(1-{4,5-dicloro-3-[1-(2,2-difluoroetilo)acetidina-3-ilo]-2-metoxifenil}etilo)-9H-purina-6-amina;
 5-{3-ciano-6-etoxi-2-fluoro-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
 35 4-etoxi-2-fluoro-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-ilo]-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo;
 6-cloro-3-etoxi-2-(1-etilo azetidina 3-ilo)-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo;
 y 6-cloro-3-etoxi-2-(1-isopropilacetidina-3-ilo)-4-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

40 **18.** El compuesto de la reivindicación 1, que es 4-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}pirrolidina-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 **19.** El compuesto de la reivindicación 1, que es 6-{3-cloro-6-metoxi-2-metilo-5-[1-(9H-purina-6-ilamino)etilo]fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 **21.** Un método para inhibir una actividad de una PI3K δ quinasa que comprende poner en contacto la quinasa *in vitro* con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **22.** El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad es osteoartritis, restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, diabetes, retinopatía, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria intestinal, miastenia grave, esclerosis múltiple o síndrome de Sjögren.

60 **23.** El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar de acuerdo con la reivindicación 22, en donde se administra más de uno de dichos compuestos.

24. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para usar en un método de tratamiento de:

65 a) una enfermedad de base inmune en un paciente, en donde dicha enfermedad de base inmune es artritis reumatoide, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus o inflamación relacionada con cualquiera de los

mencionados anteriormente; o

b) un cáncer en un paciente; o

c) un cáncer en un paciente, en donde dicho cáncer es cáncer de mama, próstata, colon, endometrio, cerebro, vejiga, piel, útero, ovario, pulmón, pancreático, renal, gástrico o hematológico; o

5 d) un cáncer hematológico en un paciente, en donde dicho cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, o el linfoma de células B; o

e) una enfermedad pulmonar en un paciente; o

f) una enfermedad pulmonar en un paciente, en donde dicha enfermedad pulmonar es lesión pulmonar aguda (ALI) o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).

10