

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 096**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 473/02 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2010 E 10777004 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2499126**

54 Título: **Derivados de piridina y pirazina bicíclicos condensados como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

12.11.2009 GB 0919819

23.06.2010 GB 201010583

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

17.04.2015

73 Titular/es:

UCB PHARMA, S.A. (100.0%)

60, allée de la Recherche

1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

RAPHY, GILLES;

BÜRLI, ROLAND y

HAUGHAN, ALAN FINDLAY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 534 096 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina y pirazina bicíclicos condensados como inhibidores de quinasa

La presente invención se refiere a una clase de derivados de piridina y pirazina bicíclicos condensados y a su uso en terapia. Estos compuestos son inhibidores selectivos de enzimas fosfoinositida 3-quinasa (PI3K), y son por consiguiente de beneficio como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de procesos adversos inflamatorios, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativos, metabólicos, oncológicos, nociceptivos y oftálmicos.

La ruta de PI3K está implicada en una variedad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que son operativas en un intervalo de enfermedades humanas. Así, los PI3K proporcionan una señal crítica para la proliferación celular, supervivencia celular, tráfico a través de la membrana, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, rizado de membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxis (cf. S. Ward et al., *Chemistry & Biology*, 2003, 10, 207-213; y S.G. Ward & P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 426-434); y se conocen por estar implicados en la patología del cáncer, y enfermedades metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares (cf. M.P. Wymann et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 366-376). La sobreexpresión aberrante de la ruta de PI3K está implicada en una amplia variedad de cánceres humanos (cf. S. Brader & S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, 90, 2-8).

Los compuestos según la presente invención, que son potentes y selectivos inhibidores de PI3K, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunes e inflamatorios tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad del intestino inflamatorio, psoriasis y rechazo al trasplante; trastornos cardiovasculares que incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión y contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante el fallo cardíaco); trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo de la cabeza y ataques; trastornos metabólicos tales como obesidad y diabetes tipo 2; procesos oncológicos que incluyen leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma y cánceres humanos del hígado, hueso, piel, cerebro, páncreas, pulmón, mama, estómago, colon, recto, próstata, ovario y cuello del útero; dolor y trastornos nociceptivos; y trastornos oftálmicos que incluyen degeneración macular relacionada con la edad (ARMD).

Además, los compuestos según la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para el uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos capaces de unirse a enzimas PI3K humanas.

Los documentos WO 2008/118454, WO 2008/118455 y WO 2008/118468 describen varias series de derivados de quinolina y quinoxalina que están relacionados estructuralmente con cada uno de los otros y se afirma que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3K humana y por ser útiles en el tratamiento de procesos y trastornos mediados por PI3K.

El documento WO 2009/081105, la solicitud internacional en tramitación con la presente PCT/GB2009/002504, publicada el 29 de abril de 2010 como documento WO 2010/046639 (que reivindica la prioridad a partir de la solicitud de patente del Reino Unido 0819593.5), solicitud internacional en tramitación con la presente PCT/GB2010/000243, publicada el 19 de agosto de 2010 como documento WO 2010/092340 (que reivindica la prioridad a partir de las solicitudes de patente del Reino Unido 0902450.6 y 0914533.5), solicitud internacional en tramitación con la presente PCT/GB2010/000361, publicada el 10 de septiembre de 2010 como documento WO 2010/100405 (que reivindica la prioridad a partir de las solicitudes de patente del Reino Unido 0903949.6 y 0915586.2), y la solicitud internacional en tramitación con la presente PCT/GB2010/001000 (que reivindica la prioridad a partir de la solicitud de patente del Reino Unido 0908957.4) describen clases separadas de derivados de heteroarilo bicíclico condensado como inhibidores selectivos de enzimas PI3K que son beneficiosas en el tratamiento de procesos adversos inflamatorios, autoinmunes, cardiovasculares, neurodegenerativos, metabólicos, oncológicos, nociceptivos y oftálmicos.

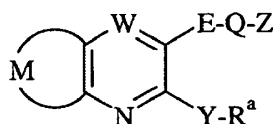
La solicitud de patente internacional en tramitación con la presente PCT/US2009/005380, publicada el 1 de abril de 2010 como documento WO 2010/036380, describe una familia de derivados de piridina y pirazina que se afirma que son inhibidores selectivos del tipo IPI3 quinasa y que son útiles en el tratamiento de un proceso médico mediado por un tipo de IPI3 quinasa.

Los documentos WO 2007/075946, WO 2006/131519 y FR-A-2532939 describen varias clases de derivados de quinolina sustituidos como agentes terapéuticos. Varios derivados de quinoxalina se describen por M. Vogel y E. Lippmann en *Journal für Praktische Chemie*, 1987, 329, 101.

Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, describe o sugiere la clase estructural precisa de derivados de piridina y pirazina bicíclicos condensados como se proporciona por la presente invención. En particular, ninguna de las publicaciones de técnicas anteriores disponibles ejemplifica específicamente la sustitución de un grupo funcional que contiene azufre en el anillo de piridina o pirazina.

Los compuestos de la presente invención son potentes y selectivos inhibidores de PI3K que tienen una afinidad de unión (IC_{50}) por la isoforma PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humana de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que una figura de IC_{50} menor denota un compuesto más activo). Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva de 10 veces, típicamente al menos una afinidad selectiva de 20 veces, adecuadamente al menos una afinidad selectiva de 50 veces, e idealmente al menos una afinidad selectiva de 100 veces, por la isoforma PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humana respecto a otras quinasas humanas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde:

M representa el residuo de un anillo fenilo opcionalmente sustituido; o un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo; o un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

W representa C-R¹ o N;

E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

Q representa oxígeno o N-R²;

Z representa un grupo heteroarilo mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

Y representa -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R^a representa trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Donde cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (I) anteriores se afirma que está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido, o sustituido por uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos estarán no sustituidos, o sustituidos por uno o dos sustituyentes.

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una disolución del compuesto de la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención portan un resto ácido, por ejemplo, carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos adecuadas pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye en su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) anterior. Dichos solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, disolventes de hidrocarburo tal como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tal como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tal como dietiléter o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tal como acetato de etilo. De forma alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, grupos alquilo C₁₋₄. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tal como "alcoxi C₁₋₆", "alquil C₁₋₆ tio", "alquil C₁₋₆ sulfonilo" y "alquil C₁₋₆ amino" se van a construir en consecuencia.

La expresión "cadena de alquilenos C₁₋₃" se refiere a una cadena alquilenos divalente lineal o ramificada que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

Grupos cicloalquilo C₃₋₇ específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Grupos arilalquilo (C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

Grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo y tiomorfolinilo.

Grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cremenilo.

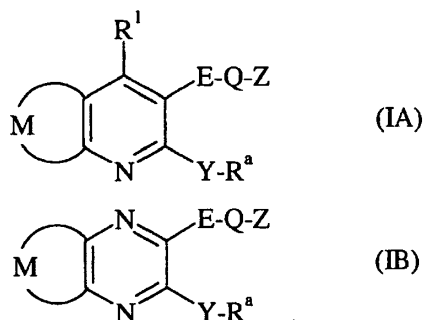
El término "halógeno" como se usa en esta memoria se pretende que incluya átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

Donde los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Donde los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La invención se va a entender que se extiende a todos estos enantiómeros y diastereómeros y las mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo los racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se afirme o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto (CH₂C=O) ↔ enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O) ↔ hidroximiina (N=COH). La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se afirme o se muestre otra cosa.

Se va a entender que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas en adelante, puede de hecho estar presente en la forma de cualquiera de sus isótopos que se dan de forma natural, con el(los) isótopo(s) más abundante(s) prefiriéndose. Así, por medio de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I) o en las fórmulas representadas en adelante, puede estar presente como un átomo ¹H, ²H (deuterio) o ³H (tritio), preferiblemente ¹H. De forma similar, por medio de ejemplo, cada átomo de carbono individual en la fórmula (I) o en las fórmulas representadas en adelante, puede estar presente como un átomo ¹²C, ¹³C o ¹⁴C, preferiblemente ¹²C.

En una realización, W representa C-R¹. En otra realización, W representa N.

Las subclases específicas de compuestos de acuerdo con la presente invención se representan por los compuestos de fórmula (IA) y (IB), especialmente (IA):



en donde M, E, Q, Z, Y, R¹ y R^a son como se definen anteriormente.

En los compuestos de fórmula (I), el resto M se define como que representa el residuo de un anillo fenilo opcionalmente sustituido, o de un anillo heteroaromático de cinco miembros o seis miembros opcionalmente sustituido como se especifica anteriormente. A partir de esto se va a entender que la variable M, cuando se toma junto con los dos átomos de carbono del anillo de piridina o pirazina al que el anillo que contiene M están condensado, representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido, o un anillo heteroaromático de cinco miembros o seis miembros opcionalmente sustituido como se especifica anteriormente.

En una realización, el resto M en los compuestos de fórmula (I) anterior representa el residuo de un anillo fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el resto M en los compuestos de fórmula (I) anterior representa el residuo de un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo. En una realización adicional, el resto M en los compuestos de fórmula (I) anterior representa el residuo de un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituidos seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

De forma adecuada, el resto M representa el residuo de un anillo fenilo, que puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes. En una realización, el resto M representa el residuo de un anillo fenilo monosustituido. En otra realización, el resto M representa el residuo de un anillo fenilo disustituido.

El anillo del cual el resto M es el residuo puede no estar sustituido, o puede estar sustituido de forma adecuada, donde sea posible, por uno más, típicamente por uno o dos sustituyentes. En una realización, este anillo no está sustituido. En otra realización, este anillo está monosustituido. En una realización adicional, este anillo está disustituido. Ejemplos de sustituyentes típicos en el anillo del que el resto M es el residuo incluyen alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇ alquilalquilo (C₁₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆ tio, alquil C₁₋₆ sulfonilo, alquil C₁₋₆ sulfonilo, alquil C₂₋₆ carbonilo, amino, alquil C₁₋₆ amino, dialquil (C₁₋₆)amino, halógeno, ciano y trifluorometilo.

Típicamente, el anillo del cual el resto M es el residuo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ y halógeno.

De forma adecuada, el anillo del cual el resto M es el residuo puede sustituirse opcionalmente por alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

De forma adecuada, el anillo del cual el resto M es el residuo puede sustituirse opcionalmente por halógeno, especialmente flúor o cloro. En una realización, el anillo del cual el resto M es el residuo está sustituido opcionalmente por flúor. En otra realización, el anillo del cual el resto M es el residuo está sustituido opcionalmente por cloro.

Los valores típicos de E incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)metileno, (metil)etileno, (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de cuyas cadenas puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes. De forma adecuada, dichas cadenas no están sustituidas, monosustituidas o disustituidas. Preferiblemente, dichas cadenas no están sustituidas o están monosustituidas. En una realización, dichas cadenas no están sustituidas. En otra realización, dichas cadenas están monosustituidas.

Los ejemplos de sustituyentes adecuados en la cadena alquileo representada por E incluyen trifluorometilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆ carbonilalcoxi (C₁₋₆), aminocarbonilalcoxi (C₁₋₆), trifluorometoxi, amino, alquil C₁₋₆ amino, dialquil (C₁₋₆)amino, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆ aminocarbonilo y dialquil (C₁₋₆) aminocarbonilo.

Ejemplos de sustituyentes particulares en la cadena de alquenilo representada por E incluye trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, oxo, hidroxilo, etoxi, etoxicarbonilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

Los valores adecuados de E incluyen metileno (-CH₂-) y (metil)metileno.

Un valor particular de E es (metil)metileno, es decir -CH(CH₃)-.

Otro valor de E es metileno, es decir -CH₂-.

En una realización, Q representa oxígeno. En otra realización, Q representa N-R².

La expresión "grupo heteroarilo mono o bicíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno" en relación con el grupo Z se refiere en particular a un sistema anular aromático mono o bicíclico que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, con al menos uno de los heteroátomos que son nitrógeno. El anillo Z puede estar unido al grupo Q a través de un átomo de carbono o nitrógeno disponible.

En una realización, Z es monocíclico. En otra realización, Z es bicíclico. En un aspecto de esa realización, el grupo heteroarilo bicíclico Z comprende dos anillos de seis miembros condensados. En otro aspecto de esa realización, el

grupo heteroarilo bicíclico Z comprende un anillo de furano, tiofeno, oxazol, tiazol, isoxazol o isotiazol condensado con un anillo de cinco miembros o seis miembros.

Ejemplos adecuados de Z incluyen pirrolilo, piridinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indazolilo, benzimidazolilo, fuopiridinilo, tienopiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, purinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirrolotriazinilo y pirazolotriazinilo, cualquiera de dichos grupos puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes.

Ejemplos ilustrativos de Z incluyen pirrolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, fuopiridinilo, tienopiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, naftiridinilo y pteridinilo, cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Típicamente, Z puede representar pirrolilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, indolilo, isoquinolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridazinilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazinilo, triazinilo, indazolilo, fuopiridinilo, tienopiridinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, purin-1-ilo, purin-2-ilo, purin-3-ilo, 7*H*-purin-6-ilo, 9*H*-purin-6-ilo, purin-7-ilo, purin-8-ilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilo, triazolopirimidinilo, piridopirimidin-4-ilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirrolotriazinilo o pirazolotriazinilo, cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes. Adicionalmente, Z puede representar pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido.

Los valores seleccionados de Z incluyen pirimidinilo (especialmente pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo), triazinilo, purinilo (especialmente 9*H*-purin-6-ilo) y pirrolotriazinilo (especialmente pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilo), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Valores típicos de Z incluyen triazinilo y pirrolotriazinilo (especialmente pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilo), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el grupo Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁₋₆ tio, alquil C₁₋₆ sulfinilo, alquil C₁₋₆ sulfonilo, amino, alquil C₁₋₆ amino, dialquil (C₁₋₆)amino, arilamino, alquil C₂₋₆ carbonilamino, alquil C₁₋₆ sulfonilamino, formilo, alquil C₂₋₆ carbonilo, cicloalquil C₃₋₆ carbonilo, heterocicloalquil C₃₋₆ carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆ carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆ aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₆) aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo y dialquil (C₁₋₆) aminosulfonilo.

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en el grupo Z incluyen halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y amino.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en el grupo Z incluyen ciano, alquilo C₁₋₆ y amino.

Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el grupo Z incluyen alquilo C₁₋₆ y amino.

Ejemplos de sustituyentes particulares en el grupo Z incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, oxo, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, N-metilazetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, N-metilpirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, N-metilpiperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, N-metilpiperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, etilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes particulares en el grupo Z incluyen cloro, ciano, metilo y amino.

Ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en el grupo Z incluyen ciano, metilo y amino.

Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el grupo Z incluyen metilo y amino.

En una realización, Z representa triazinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Z representa 4-amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilo.

En otra realización, Z representa pirrolotriazinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Z representa pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilo.

En otra realización, Z representa pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Z representa pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido, por ejemplo 4-amino-5-cianopirimidin-2-ilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido, por ejemplo 2-amino-5-cianopirimidin-4-ilo.

En una realización adicional, Z representa purinilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Z representa 9H-purin-6-ilo.

En una realización, Y representa -S-. En otra realización, Y representa -S(O)-. En una realización adicional, Y representa -S(O)₂-.

5 Típicamente, R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En una realización, R¹ representa hidrógeno. En otra realización, R¹ representa halógeno, particularmente fluoro o cloro. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa cloro. En una realización adicional, R¹ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R¹ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi.

10 Valores adecuados del grupo R¹ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo y metoxi. De forma adecuada, R¹ representa hidrógeno o metilo. Típicamente, R¹ representa hidrógeno.

En una realización, R² representa hidrógeno. En otra realización, R² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Valores adecuados del grupo R² incluyen hidrógeno y metilo.

15 Generalmente, R^a puede representar trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Típicamente, R^a representa opcionalmente alquilo C₁₋₆ sustituido.

20 De forma ilustrativa, R^a representa trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, alilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolidilmetilo, imidazolidiletilo, benzimidazolilmetilo, triazolilmetilo o piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

25 Ejemplos seleccionados de valores particulares de R^a incluyen metilo, etilo, *n*-propilo e isopropilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

Oportunamente, R^a representa metilo sustituido opcionalmente.

30 Ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^a incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆ tio, alquil C₁₋₆ sulfonilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquil C₂₋₆ carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆ carbonilo, amino, alquil C₁₋₆ amino, dialquil (C₁₋₆) amino, fenilamino, piridinilamino, alquil C₂₋₆ carbonilamino, alcoxi C₂₋₆ carbonilamino, aminocarbonilo, alquil (C₁₋₆) aminocarbonilo y dialquil (C₁₋₆)aminocarbonilo.

35 Ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^a incluyen hidroxilo, aminocarbonilo y alquil (C₁₋₆)aminocarbonilo.

40 Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^a incluyen fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, aminocarbonilo, etilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

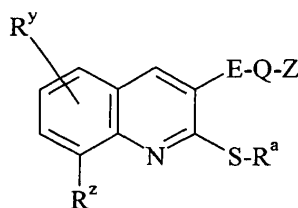
Ejemplos particulares de sustituyentes específicos en R^a incluyen hidroxilo, aminocarbonilo y metilaminocarbonilo.

Un ejemplo seleccionado de un sustituyente específico en R^a es aminocarbonilo.

Los valores seleccionados de R^a incluyen aminocarbonilmetilo, metilaminocarbonilmetilo, hidroxietilo, dihidroxipropilo e isopropilo.

45 Un valor particular de R^a es aminocarbonilmetilo.

Una subclase de compuestos según la invención se representa mediante los compuestos de fórmula (IIA) y *N*-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIA)

en donde E, Q, Z y R^a son como se definen anteriormente; y

R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-6}), hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfinilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{2-6} carbonilo, amino, alquil C_{1-6} amino, dialquil (C_{1-6})amino, halógeno, ciano o trifluorometilo.

Típicamente, R^y representa hidrógeno o halógeno. De forma adecuada, R^y representa hidrógeno.

En una realización, R^y representa hidrógeno. En otra realización, R^y representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^y representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R^y representa cloro.

Típicamente, R^z representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halógeno. Apropiadamente, R^z representa alquilo C_{1-6} o halógeno. De forma adecuada, R^z representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

En una realización, R^z representa hidrógeno. En otra realización, R^z representa alquilo C_{1-6} . En un aspecto de esa realización, R^z representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R^z representa etilo. En una realización adicional, R^z representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^z representa fluoro. En otro aspecto de esa realización, R^z representa cloro.

Nuevos compuestos específicos según la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos de acompañamiento, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención como se describe anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tomar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden revestirse por métodos bien conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichos preparados líquidos pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Los preparados también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Los preparados para la administración oral pueden formularse de forma adecuada para dar la liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una manera convencional.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante una inyección en embolada o infusión. Las formulaciones para inyecciones pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas de vidrio o recipientes de múltiples dosis, por ejemplo viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga actuación pueden administrarse mediante implante o mediante inyección intramuscular.

5 Para la administración nasal o la administración mediante inhalación, los compuestos según la presente invención pueden repartirse de forma conveniente en forma de una presentación en pulverizado de aerosol por envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

10 Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo dispensador puede venir acompañado de instrucciones para la administración.

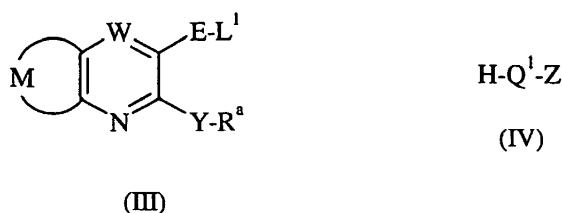
15 Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

20 Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril con pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. De forma alternativa, para la administración oftálmica los compuestos pueden formularse en un ungüento, tal como vaselina.

25 Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de modo conveniente como supositorios. Éstos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, mantequilla de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

30 La cantidad de un compuesto de uso en la invención necesario para la profilaxis o el tratamiento de un proceso particular variará dependiendo del compuesto elegido y del proceso del paciente que se está tratando. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden oscilar de alrededor de 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1000 mg, por ejemplo de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg para la administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):

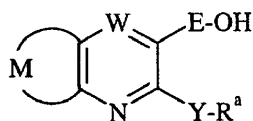


40 en donde Q¹ representa oxígeno o N-R², L¹ representa un grupo saliente adecuado y M, W, E, Z, Y, R² y R^a son como se definen anteriormente.

El grupo saliente L¹ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo o yodo.

45 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico o hidróxido sódico acuoso.

Los intermedios de fórmula (III) anteriores en donde L¹ es bromo o yodo pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (V):



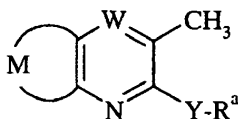
(V)

en donde M, W, E, Y y R^a son como se definen anteriormente; por bromación o yodación.

La reacción de bromación se efectúa convenientemente agitando el compuesto (V) con un agente de bromación apropiado, por ejemplo, tribromuro de fósforo, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano.

La reacción de yodación se efectúa convenientemente agitando el compuesto (V) con un agente de yodación apropiado, por ejemplo, yodo elemental, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, típicamente en presencia de trifenilfosfina e imidazol.

De forma alternativa, los intermedios de fórmula (III) anteriores en donde E representa metileno y L^1 es bromo pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en donde M, W, Y y R^a son como se definen anteriormente; por bromación.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente halogenado tal como tetracloruro de carbono, en presencia de un agente de bromación adecuado, por ejemplo, *N*-bromosuccinimida, típicamente en presencia de un catalizador tal como peróxido de benzoilo.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en donde Q representa oxígeno pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VII):

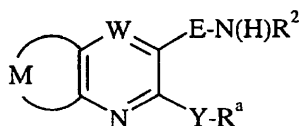


en donde Z es como se define anteriormente, y L^2 representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L^2 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

La reacción se efectúa convenientemente agitando los compuestos (V) y (VII) a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o 1,4-dioxano, típicamente bajo condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de una base inorgánica tal como hidruro sódico.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en donde Q representa $N-R^2$ pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (IX):



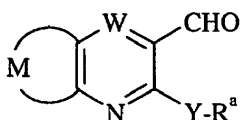
(IX)

en donde M, W, E, Y, R^2 y R^a son como se definen anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura apropiada, por ejemplo, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, en un disolvente adecuado, por ejemplo, isopropanol, *n*-butanol, tetrahidrofurano, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Los intermedios de fórmula (IX) en donde R^2 representa hidrógeno pueden prepararse tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con ftalimida de potasio; seguido por tratamiento del compuesto resultante con hidrazina. De forma alternativa, pueden prepararse tratando un compuesto adecuado de fórmula (III) anterior con azida sódica; seguido por tratamiento del compuesto resultante con trifenilfosfina.

- 5 En un procedimiento adicional, los compuestos de fórmula (I) en donde E representa metileno y Q representa $N-R^2$ pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) anterior en donde Q^1 representa $N-R^2$ con un compuesto de fórmula (X):



(X)

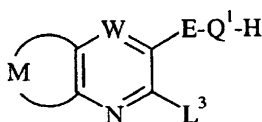
en donde M, W, Y y R^a son como se definen anteriormente; bajo condiciones reductoras.

- 10 La reacción se efectúa convenientemente agitando los reactivos a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, en presencia de un agente reductor. Un agente reductor adecuado comprende una mezcla de dicloruro de di-*n*-butilestaño y fenilsilano.

- 15 Los intermedios de fórmula (IX) en donde E representa metileno y R^2 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, pueden prepararse tratando un compuesto adecuado de fórmula (X) anterior con una alquil C_{1-6} amina, por ejemplo, metilamina, en presencia de *n*-propóxido de titanio (IV) y una base, por ejemplo una base orgánica tal como *N,N*-diisopropilamina; seguido por tratamiento del compuesto resultante con un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico.

Los intermedios de fórmula (V) en donde E representa metileno pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (X) por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo, borohidruro sódico.

- 20 Los intermedios de fórmula (V), (VIII) y (IX) en donde Y representa -S- pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII):



(XI)

HS- R^a

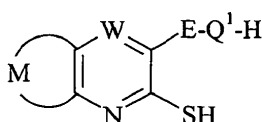
(XII)

en donde M, W, E, Q^1 y R^a son como se definen anteriormente, y L^3 representa un grupo saliente adecuado.

- 25 El grupo saliente L^3 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de potasio.

- 30 Alternativamente, los intermedios de fórmula (V), (VIII) y (IX) en donde Y representa -S- pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV):



(XIII)

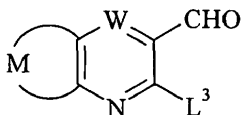
 L^3-R^a

(XIV)

en donde M, W, E, Q^1 , R^a y L^3 son como se definen anteriormente; bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (XI) y (XII).

Los intermedios de fórmula (XIII) pueden prepararse a partir del correspondiente intermedio de fórmula (XI) anterior por tratamiento con una sal de tioacetato, por ejemplo, un tioacetato de metal alcalino tal como tioacetato de potasio; seguido por tratamiento del material resultante con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico.

- 5 Los intermedios de fórmula (XI) en donde E representa (metil)metileno y Q^1 representa NH pueden prepararse mediante un procedimiento de tres etapas que comprende: (i) tratar un compuesto adecuado de fórmula (XV):



(XV)

- 10 en donde M, W, L^3 son como se definen anteriormente; con 2-metil-2-propanosulfonamida en presencia de isopropóxido de titanio (IV); (ii) reacción del compuesto resultante con un reactivo de Grignard, por ejemplo, bromuro de metilmagnesio; y (iii) tratamiento del compuesto resultante con un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico.

- 15 De forma similar, los intermedios de fórmula (XI) en donde E representa metileno y Q^1 representa NH pueden prepararse mediante un procedimiento de tres etapas que comprende: (i) tratar un compuesto adecuado de fórmula (XV) anterior con 2-metil-2-propanosulfonamida en presencia de isopropóxido de titanio (IV); (ii) reacción del compuesto resultante con un reactivo reductor, por ejemplo, borohidruro sódico; y (iii) tratamiento del compuesto resultante con un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Donde no están disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmula (IV), (VI), (VII), (X), (XII), (XIV) y (XV) pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

- 20 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procedimientos anteriores puede, donde sea apropiado, elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (I) por técnicas conocidas en la técnica. Por medio de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en donde Z contiene un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro, puede convertirse en el correspondiente compuesto de fórmula (I) en donde Z contiene un resto amino ($-NH_2$) por tratamiento con amoníaco, típicamente en presencia de una sal de amonio, por ejemplo, hidróxido de amonio.

- 25 Donde se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado puede separarse de ellos a una etapa apropiada por métodos convencionales tal como HPLC preparativo; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina en conjunto con un sistema disolvente apropiado.

- 30 Donde los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, donde se desee obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), éste puede producirse a partir de una correspondiente mezcla de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, pueden producirse derivados diastereómeros, por ejemplo sales, mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo un racemato, y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo una base quiral. Entonces los diastereómeros se pueden separar mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y recuperarse el enantiómero deseado, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereómero es una sal. En otro procedimiento de resolución un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular puede obtenerse usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos anteriormente. De forma alternativa, puede obtenerse un enantiómero particular llevando a cabo una biotransformación enzimática específica para el enantiómero, por ejemplo una hidrólisis del éster usando una esterasa, y después purificando solamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípoda éster sin reaccionar. También puede usarse la cromatografía, recristalización y otros procedimientos convencionales de separación con los intermedios o los productos finales cuando se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

- 45 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas interesadas. Esto puede alcanzarse por medio de grupos protectores convencionales, tal como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Los compuestos según esta invención inhiben potentemente la actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humanas.

Ensayo de inhibición de enzima

- 5 La medida de la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad lípido quinasa de las cuatro isoformas de PI3 quinasa de clase 1 (α , β , γ y δ) se realizó usando un ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo, homogéneo, disponible comercialmente, como se describe por Gray et al., Anal. Biochem., 2003, 313, 234-245, según las instrucciones del fabricante (Upstate). Todos los ensayos se realizaron a ATP 2 μ M y una concentración de PI3 quinasa de clase 1 purificada conocida por generar producto en el intervalo lineal del ensayo. Las diluciones de inhibidor en DMSO se añadieron al ensayo y se compararon con los ensayos realizados en presencia de DMSO al 2% (v/v) solo (100% de actividad). La concentración de inhibidor necesario para inhibir la actividad enzimática en el 50% se da como el IC₅₀.

Cuando se ensayaron en el ensayo anterior, los compuestos de los Ejemplos acompañantes se encontró que todos poseían valores IC₅₀ para la inhibición de actividad de PI3K α y/o PI3K β y/o PI3K γ y/o PI3K δ humano de 50 μ M o mejor.

15 Ejemplos

Abreviaturas

DCM:	Diclorometano	Et ₂ O:	dietiléter
DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	EtOAc:	Acetato de etilo
MeOH:	metanol	MeCN:	Acetonitrilo
THF:	Tetrahidrofurano	TFA:	Ácido trifluoroacético
DMF:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMSO:	dimetilsulfóxido
t.a.:	Temperatura ambiente	TR:	Tiempo de retención
SiO ₂ :	sílice	h:	hora
br:	ancho	M:	masa
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento		
LCMS:	Cromatografía líquida Espectrometría de masas		
ES+:	Ionización positiva por electropulverizado		

Condiciones analíticas

Todas las RMN se obtuvieron a 400 MHz.

Los compuestos se nombraron con la ayuda del software Cambridgesoft Chemistry Cartridge (v. 9.0.0.182).

- 20 Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando disolventes secos y material de cristal.

Condición analítica	Método	Descripción	
10cm_ESCI_AmmBicarb_MeCN	1	Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano) Agua (alta pureza por medio de la unidad PureLab Option) con hidrogenocarbonato de amonio 10 mM
10cm_ESCI_Bicarb_MeCN		Columna:	Waters Xterra MS 5 μ m C18, 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)
10cm_ESI_Bicarb		Caudal:	2 ml/min
10cm_ESI_Bicarb_MeCN		Gradiente:	A: Agua/Bicarbonato
10cm_APCI_Formic			B: MeCN
		Tiempo	A% B%

ES 2 534 096 T3

		0,00	95	5
		0,50	95	5
		4,00	5	95
		5,50	5	95
		5,60	95	5
		6,50	95	5
10cm_ESI_Formic		Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano) con ácido fórmico al 0,1% (v/v)	
			Agua (alta pureza por medio de la unidad PureLab Option) con ácido fórmico al 0,1%	
10cm_ESI_Formic_MeCN	2	Columna:	Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4,6 mm (cartucho Plus guard)	
		Caudal:	2 ml/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	95	5
		3,50	5	95
		5,50	5	95
		5,60	95	5
		6,50	95	5
15cm_Formic_Ascentis_HPLC CH3CN	3	Disolventes:	Acetonitrilo (grado UV lejano) con ácido fórmico al 0,1% (v/v)	
			Agua (alta pureza por medio de la unidad PureLab Option) con ácido fórmico al 0,1%	
		Columna:	Supelco, Ascentis® Express C18, 2,7 µm C18, 150 x 4,6 mm	
		Caudal:	1 mL/min	
		Gradiente:	A: Agua/ácido fórmico	
			B: MeCN/ácido fórmico	
		Tiempo	A%	B%
		0,00	96	4
		3,00	96	4
		9,00	0	100
		13,6	0	100
		13,7	96	4
		15,0	96	4

Intermedio 1

(R,E)-*N*-[(2,8-Dicloroquinolin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

5 A una disolución de 2,8-dicloroquinolina-3-carboxaldehído (43,0 g, 0,19 moles) en THF anhidro (500 mL) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (114 mL, 0,38 moles) a t.a. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió (*R*)-2-metil-2-propanosulfinamida (23,0 g, 0,19 moles) y la agitación se continuó durante 17 h a t.a. Se añadió agua (1 L) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se filtró y se lavó con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (61 g, 97%) como un sólido amarillo claro. δ_{H} (CDCl₃) 9,11 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,93 (1H, dd, *J* 7,54, 1,31 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* 8,22, 1,31 Hz), 7,55 (1H, t, *J* 7,88 Hz), 1,33 (9H, s).

Intermedio 2

10 *(R)*-*N*-[(*S*)-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

15 A una disolución de Intermedio 1 (61 g, 0,18 moles) en DCM (1,5 L) se añadió en gotas bromuro de metilmagnesio (123,5 mL, 0,37 moles; 3M en Et₂O) durante 50 minutos a -70°C en nitrógeno. A la mezcla de reacción se dejó alcanzar t.a. con agitación toda la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal y NH₄Cl acuoso saturado (500 mL) se añadió lentamente. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 500 mL). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con Et₂O y el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (32 g, 50%) como un sólido rosa claro. δ_{H} (CDCl₃) 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, dd, *J* 7,52, 1,32 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* 8,19, 1,32 Hz), 7,49 (1H, t, *J* 7,86 Hz), 5,16-5,07 (1H, m), 3,47 (1H, d, *J* 4,63 Hz), 1,71 (3H, d, *J* 6,75 Hz), 1,25 (9H, s).

Intermedio 3

20 *(S)*-1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etanamina

25 A una disolución de Intermedio 2 (37,7 g, 0,11 moles) en MeOH (370 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (58 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre HCl 5M (300 mL) y DCM (300 mL). La fase orgánica se extrajo con HCl acuoso 5 M (100 mL) y las fases acuosas combinadas se basificaron con NaOH acuoso y se extrajeron con DCM (3 x 500 mL) y cloroformo (3 x 500 mL). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (23,7 g, 90%) como un aceite ámbar. δ_{H} (CDCl₃) 8,40 (1H, s), 7,80 (1H, dd, *J* 7,51, 1,33 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* 8,19, 1,33 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 7,86 Hz), 4,67 (1H, q, *J* 6,52 Hz), 1,50 (3H, d, *J* 6,53 Hz).

Intermedio 4

1-(2,8-Dicloroquinolin-3-il)etilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo

30 A una disolución agitada de Intermedio 3 (23,7 g, 98 mmoles) y DIPEA (51 mL, 0,3 moles) en DCM (1 L) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (25,7 g, 118 mmoles). La mezcla de reacción se dejó estar a t.a. toda la noche y se concentró al vacío. El residuo se trituró con 40-60 de éter de petróleo, se filtró, se lavó con 40-60 de éter de petróleo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (28,4 g, 85%) como un sólido incoloro. δ_{H} (CDCl₃) 8,13 (1H, s), 7,80 (1H, dd, *J* 7,51, 1,32 Hz), 7,72 (1H, dd, *J* 8,18, 1,31 Hz), 7,46 (1H, t, *J* 7,85 Hz), 5,23-5,16 (1H, m), 5,10 (1H, br s), 1,55 (3H, br d, *J* 7,18 Hz), 1,42 (9H, br s).

Intermedio 5

(E)-*N*-[(2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)metilideno]-(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 1, 2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-carbaldehído (6,6 g, 29,5 mmoles), isopropóxido de titanio (IV) (17 g, 60 mmoles) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (3,6 g, 29,5 mmoles) dio el compuesto del título (8,3 g, 86%) como un sólido amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 9,12 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,71 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,40 (1H, t, *J* 8,2 Hz), 2,69 (3H, s), 1,32 (9H, s).

Intermedio 6

N-[(*S*)-1-(2-Cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etil]-(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 2, Intermedio 5 (8,3 g, 25,4 mmoles) y bromuro de metilmagnesio (16,0 mL, 48 mmoles; 3,0M en Et₂O) dio, después de la cristalización a partir de 40-60 éter de petróleo, el compuesto del título (4,2 g, 48%) como un sólido amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 8,17 (1H, s), 7,63 (1H, dd, *J* 6,0 Hz), 7,32 (1H, t, *J* 8,8 Hz), 5,16 (1H, q, *J* 6,8 Hz), 3,45 (1 H, d, *J* 6,8 Hz), 2,66 (3H, s), 1,70 (3H, d, *J* 6,8 Hz), 1,26 (9H, s).

Intermedio 7

50 1-(2-cloro-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il)etilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo

A una disolución de Intermedio 6 (4,2 g, 12,2 mmoles) en MeOH (20 mL) se añadió HCl concentrado (1 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 mL) y disolución de NaOH 2M (50 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. A este filtrado se añadió DIPEA (1,6 g, 12,2 mmoles), seguido por una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,7 g, 12,2 mmoles) en DCM (10 mL) en gotas. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con disolución de NaHCO₃ saturado (15 mL) y salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en 40-60 de éter de petróleo, para dar el compuesto del título (4,38 g, 100%) como un sólido amarillo. δ_H (CDCl₃) 8,07 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J 6,0 Hz), 7,30 (1H, t, J 8,8 Hz), 5,17 (1H, m), 5,07 (1H, br s), 2,65 (3H, s), 1,54 (3H, d, J 6,4 Hz), 1,42 (9H, s).

10 Intermedio 8

1-[2-(2-amino-2-oxoetil)-7-fluoro-8-metilquinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo

Una suspensión de Intermedio 7 (115,2 mg, 0,34 mmoles), K₂CO₃ (47 mg, 0,34 mmoles) y 2-mercaptoacetamida (0,46 mL, 0,509 mmoles; 10% de disolución en amoníaco metanólico) en DMF (1,5 mL) se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. Después del enfriamiento, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (150 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con EtOAc al 50% en DCM, dio el compuesto del título (96 mg, 72%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,14 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J 8,94, 6,21 Hz), 7,70-7,58 (2H, m), 7,41 (1H, t, J 9,13 Hz), 7,18 (1H, s), 4,94 (1H, t, J 7,05 Hz), 4,10 (1H, d, J 14,93 Hz), 4,02 (1H, d, J 14,93 Hz), 2,62 (3H, d, J 2,26 Hz), 1,48-1,38 (12H, m).

20 Intermedio 9

1-[7-fluoro-2-(isopropiltio)-8-metilquinolin-3-il]etilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo

Una suspensión de Intermedio 7 (300 mg, 0,885 mmoles), K₂CO₃ (122,4 mg, 0,885 mmoles) y 2-propanotiol (0,185 mL, 1,99 mmoles) en DMF (3 mL) se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (400 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 80 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con EtOAc al 1% en DCM, dio el compuesto del título (261 mg, 78%) como un sólido blanco. δ_H (CDCl₃) 7,81 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J 8,90, 6,05 Hz), 7,16 (1H, t, J 9,00 Hz), 5,08-4,85 (2H, m), 4,36-4,30 (1H, m), 2,64 (3H, d, J 2,37 Hz), 1,54-1,47 (9H, m), 1,41 (9H, br s).

Ejemplo 1

30 (*S*)-2-[8-Cloro-3-[1-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil]quinolin-2-iltio]acetamida

Una suspensión de Intermedio 4 (116 mg, 0,339 mmoles), K₂CO₃ (46,9 mg, 0,339 mmoles), 2-mercaptoacetamida (0,463 mL, 0,509 mmoles; 10% de disolución en amoníaco metanólico) en DMF (1,5 mL) se calentó a 110°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. Después del enfriamiento, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (150 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo (136 mg). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺. El sólido amarillo se disolvió en DCM (20 mL), se trató con TFA (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo amarillo se basificó con NaOH 0,2M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar una espuma amarilla (136 mg). LCMS (ES+) 296 (M+H)⁺. Una disolución de esta espuma (67,1 mg, 0,227 mmoles), 4-bromo-pirrolo[2,1-*f*[1,2,4]triazina (67,4 mg, 0,340 mmoles) y DIPEA (0,118 mL, 0,68 mmoles) en isopropanol (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc (70 mL) y salmuera saturada (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL) y la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativo dio el compuesto del título (24,3 mg, 26%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,65 (1H, d, J 7,0 Hz), 8,33 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J 8,1, 1,3 Hz), 7,91 (1H, dd, J 7,6, 1,3 Hz), 7,88 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J 2,6, 1,6 Hz), 7,61 (1H, s), 7,51 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J 4,4, 1,6 Hz), 6,68 (1H, dd, J 4,4, 2,6 Hz), 5,73 (1H, t, J 6,9 Hz), 4,20 (1H, d, J 14,9 Hz), 4,06 (1H, d, J 14,9 Hz), 1,72 (3H, d, J 6,8 Hz). LCMS (ES+) 413 (M+H)⁺, TR 3,04 minutos (Método 2).

Ejemplo 2

(*S*)-2-[3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-iltio]acetamida

50 Una suspensión de Intermedio 4 (116 mg, 0,339 mmoles), K₂CO₃ (46,9 mg, 0,339 mmoles), 2-mercaptoacetamida (0,463 mL, 0,509 mmoles; 10% de disolución en amoníaco metanólico) en DMF (1,5 mL) se calentó a 110°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. Después del enfriamiento, la mezcla se disolvió en EtOAc y Et₂O (1:1, 150 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo (136 mg). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺. El sólido amarillo se disolvió en DCM (20 mL) y se añadió TFA (2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo amarillo obtenido se basificó con NaOH 0,2M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se

secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar una espuma amarilla (136 mg). LCMS (ES+) 296 (M+H)⁺. Una disolución de esta espuma (69,2 mg, 0,234 mmoles), 2-amino-4-cloro-6-metil-[1,3,5]triazina (40,6 mg, 0,281 mmoles) y DIPEA (0,122 mL, 0,702 mmoles) en isopropanol (1,5 mL) se calentó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (70 mL) y salmuera saturada (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con disolución de DCM/MeOH/NH₃ (95:4:1), proporcionó el compuesto del título (33,6 mg, 36%) como un sólido blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,26 (1H, s), 7,94-7,85 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,50 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,24 (1H, s), 6,66-6,53 (2H, m), 5,37 (1H, s), 4,14 (2H, m), 2,09 (3H, m), 1,54 (3H, d, J 6,8 Hz). LCMS (ES+) 404 (M+H)⁺, TR 7,30 minutos (Método 3).

10 Ejemplo 3

2-((7-Fluoro-8-metil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-il)sulfanil)-acetamida

A una disolución de Intermedio 8 (95 mg, 0,241 mmoles) en DCM (14 mL) se añadió TFA (1,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El exceso de disolvente se eliminó al vacío. El residuo se basificó con NaOH acuoso 0,2M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar un sólido amarillo (77 mg, 100%). LCMS (ES+) 294 (M+H)⁺. Una disolución de este sólido (76 mg, 0,193 mmoles), 6-cloropurina (74,6 mg, 0,483 mmoles) y DIPEA (0,135 mL, 0,772 mmoles) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 120°C bajo irradiación con microondas durante 2 h. El disolvente en exceso se concentró al vacío y el residuo obtenido se suspendió en una mezcla de agua (5 mL) y DCM (20 mL). La mezcla se eluyó a través de un cartucho separador de fase IST (lavado completamente con DCM) y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativo proporcionó el compuesto del título (41,7 mg, 52%) como un sólido de color crudo. δ_H (DMSO-d₆) 13,00 (1H, br s), 8,27 (2H, s), 8,21-8,15 (2H, m), 7,82-7,75 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,38 (1H, t, J 9,11 Hz), 7,21 (1H, s), 5,85-5,70 (1H, m), 4,12 (1H, d, J 15,35 Hz), 4,03 (1H, d, J 15,30 Hz), 2,62 (3H, s), 1,69 (3H, d, J 6,81 Hz). LCMS (ES+) 412 (M+H)⁺, TR 2,28 minutos (Método 2).

Ejemplo 4

25 2-((7-Fluoro-8-metil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-il)sulfanil)-etanol

Una suspensión de Intermedio 7 (71,3 mg, 0,21 mmoles), K₂CO₃ (29,1 mg, 0,21 mmoles) y 2-mercaptoetanol (24,7 mg, 0,316 mmoles) en DMF (1 mL) se calentó a 120°C bajo irradiación por microondas durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (100 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en DCM, dio un sólido blanco (51 mg, 64%). LCMS (ES+) 381 (M+H)⁺. Este sólido (51 mg, 0,134 mmoles) se disolvió en DCM (3,5 mL) y se añadió TFA (0,62 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se basificó con NaOH acuoso 0,4M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con disolución de DCM/MeOH/NH₃ en MeOH (97:2:1), dio un sólido blanco (33 mg, 88%). LCMS (ES+) 281 (M+H)⁺. Una disolución de este sólido (28,2 mg, 0,101 mmoles), 6-cloropurina (23,3 mg, 0,151 mmoles) y DIPEA (0,053 mL, 0,302 mmoles) en *n*-butanol (1 mL) se calentó a 130°C bajo irradiación por microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativo proporcionó el compuesto del título (13,6 mg, 34%) como un sólido amarillo. δ_H (DMSO-d₆) 8,24 (2H, 2 s), 8,18 (2H, d, J 6,73 Hz), 7,77 (1H, t, J 7,52 Hz), 7,37 (1H, t, J 9,13 Hz), 5,82-5,65 (1H, m), 5,12-4,97 (1H, m), 3,81 (2H, t, J 6,67 Hz), 3,61-3,54 (2H, m), 3,50-3,45 (1H, m), 2,63 (3H, d, J 2,18 Hz), 1,66 (3H, d, J 6,85 Hz). LCMS (ES+) 399 (M+H)⁺, TR 2,45 minutos (Método 2).

Ejemplo 5

3-((7-Fluoro-8-metil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-il)sulfanil)-propano-1,2-diol

Una suspensión de Intermedio 7 (115,2 mg, 0,34 mmoles), K₂CO₃ (47 mg, 0,34 mmoles) y 3-mercapto-1,2-propanodiol (55,2 mg, 0,51 mmoles) en DMF (1,5 mL) se calentó a 120°C bajo irradiación por microondas durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (150 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con EtOAc al 50% en DCM, dio un sólido blanco (92 mg, 64%). LCMS (ES+) 411 (M+H)⁺ (mezcla de diastereoisómeros). Este sólido (92 mg, 0,224 mmoles) se disolvió en DCM (13 mL) y se añadió TFA (1,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se basificó con NaOH acuoso 0,4M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con disolución de DCM/MeOH/ NH₃ en MeOH (97:2:1), dio un cristal incoloro (49 mg, 70%). LCMS (ES+) 311 (M+H)⁺ (mezcla de diastereoisómeros). Una disolución de este material (49 mg, 0,158 mmoles), 6-cloropurina (36,6 mg, 0,237 mmoles) y DIPEA (0,083 mL, 0,474 mmoles) en *n*-butanol (1 mL) se calentó a 130°C bajo irradiación por microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativo proporcionó el compuesto del título (4,2 mg, 6%) (solo uno de los diastereoisómeros) como un sólido de color crudo. δ_H (DMSO-d₆) 8,24 (2H, 2 s), 8,21-8,16 (2H, m), 7,80-7,73 (1H, m), 7,37 (1H, t, J 9,35 Hz), 5,83-5,67 (1H, m), 5,06 (1H, br s), 4,73 (1H, m), 3,87 (1H, br s), 3,69 (1H, d, J

13,66 Hz), 3,52 (3H, s), 3,36 (1H, enmascarado por H₂O), 2,63 (3H, s), 1,66 (3H, d, J 6,55 Hz). LCMS (ES+) 429 (M+H)⁺, TR 2,30 minutos (Método 2).

Ejemplo 6

N-{[(1S)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(propan-2-ilsulfanil)quinolin-3-il]etil]pirrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-amina

- 5 A una disolución de Intermedio 9 (126 mg, 0,333 mmoles) en DCM (8,7 mL) se añadió TFA (1,52 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. El exceso de disolvente se concentró al vacío. El residuo obtenido se basificó con NaOH acuoso 0,7M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 35 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar una goma amarilla clara (106 mg, 100%). LCMS (ES+) 279 (M+H)⁺. Una disolución de este material (53 mg, 0,19 mmoles), 4-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina (56,6 mg, 0,286 mmoles) y DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmoles) en *n*-butanol (1 mL) se calentó a 130°C bajo irradiación por microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativo proporcionó el compuesto del título (29,2 mg, 39%) como un sólido crema. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,59 (1H, d, J 7,14 Hz), 8,21 (1H, s), 7,87-7,81 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J 2,61, 1,56 Hz), 7,39 (1H, t, J 9,15 Hz), 7,09 (1H, d, J 4,31 Hz), 6,68 (1H, dd, J 4,36, 2,61 Hz), 5,64 (1H, t, J 6,93 Hz), 4,34-4,26 (1H, m), 2,63 (3H, d, J 2,23 Hz), 1,66 (3H, d, J 6,85 Hz), 1,53 (6H, d, J 6,80 Hz). LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺, TR 4,49 minutos (Método 1).

15 Ejemplo 7

N-{[(1S)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(propan-2-ilsulfanil)quinolin-3-il]etil]-9*H*-purin-6-amina

- 20 A una disolución de Intermedio 9 (126 mg, 0,333 mmoles) en DCM (8,7 mL) se añadió TFA (1,52 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. El exceso de disolvente se concentró al vacío. El residuo se basificó con NaOH acuoso 0,7M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 35 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar una goma amarilla clara (106 mg, 100%). LCMS (ES+) 279 (M+H)⁺. Una disolución de este material (53 mg, 0,19 mmoles), 6-cloropurina (44,1 mg, 0,286 mmoles) y DIPEA (0,1 mL, 0,571 mmoles) en *n*-butanol (1 mL) se calentó a 130°C bajo irradiación por microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativo proporcionó el compuesto del título (20,2 mg, 27%) como un sólido amarillo. δ_H (DMSO-*d*₆) 12,99 (1H, br s), 8,30-8,17 (2H, m), 8,17 (2H, br s), 7,80-7,72 (1H, m), 7,36 (1H, t, J 9,03 Hz), 5,75-5,62 (1H, m), 4,35-4,26 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,63 (3H, d, J 6,80 Hz), 1,53 (6H, d, J 6,79 Hz). LCMS (ES+) 397 (M+H)⁺, TR 3,46 minutos (Método 1).

Ejemplo 8

2-[(3-{[(1S)-1-[(2-Amino-5-cianopirimidin-4-il)amino]etil]-7-fluoro-8-metil-quinolin-2-il)sulfanil]-*N*-metilacetamida

- 30 Una suspensión de Intermedio 7 (500 mg, 1,48 mmoles), K₂CO₃ (204 mg, 1,48 mmoles) y tioacetato de potasio (590 mg, 5,16 mmoles) en DMF (5,5 mL) se calentó a 140°C bajo irradiación por microondas durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en agua (20 mL), se neutralizó a pH 6 con HCl 1M y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (3 x 30 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con EtOAc al 5% en DCM, dio un sólido amarillo (127 mg, 26%). LCMS (ES+) 337 (M+H)⁺. Una suspensión de este sólido (114 mg, 0,339 mmoles), K₂CO₃ (46,8 mg, 0,339 mmoles) y 2-cloro-*N*-metilacetamida (87 mg, 0,809 mmoles) en DMF (3 mL) se calentó a 120°C bajo irradiación por microondas durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOAc y Et₂O (150 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con EtOAc al 40% en DCM, dio un sólido blanco (119 mg, 86%). LCMS (ES+) 408 (M+H)⁺. Este sólido (119 mg, 0,292 mmoles) se disolvió en DCM (7,6 mL) y se añadió TFA (1,33 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se basificó con NaOH acuoso 0,8M (8 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar un cristal incoloro (117 mg, 100%). LCMS (ES+) 308 (M+H)⁺. Una disolución de este material (117 mg, 0,292 mmoles), 2,4-dicloro-5-cianopirimidina (76,2 mg, 0,438 mmoles) y DIPEA (0,20 mL, 1,168 mmoles) en THF (2 mL) se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con salmuera saturada (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con disolución de DCM/MeOH/NH₃ en MeOH (98:1:1), dio un espuma marrón clara (105 mg, 81%). LCMS (ES+) 445, 447 (M+H)⁺ (mezcla de regioisómeros). Una disolución de este material (105 mg, 0,236 mmoles) en una mezcla de disolución de NH₃ 7M en MeOH (2 mL) y NH₄OH (1 mL) se calentó a 120°C bajo irradiación por microondas durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se disolvió en salmuera saturada (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativo proporcionó el compuesto del título (13,2 mg, 13%) como un sólido de color crudo. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,31 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,15 (1H, d, J 5,33 Hz), 7,87-7,81 (2H, m), 7,40 (1H, t, J 9,13 Hz), 7,15 (1H, br s), 6,97 (1H, br s), 5,55-5,46 (1H, m), 4,10 (1H, d, J 15,2 Hz), 4,04 (1H, d, J 15,2 Hz), 2,65 (3H, d, J 4,59 Hz), 2,58 (3H, s), 1,61 (3H, d, J 6,82 Hz). LCMS (ES+) 426 (M+H)⁺, TR 3,37 minutos (Método 1).

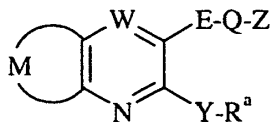
Ejemplo 9

- 55 2-[(3-{[(1S)-1-[(4-Amino-5-cianopirimidin-2-il)amino]etil]-7-fluoro-8-metil-quinolin-2-il)sulfanil]-*N*-metilacetamida

Obtenido como un producto adicional a partir del Ejemplo 8, que proporcionó el compuesto del título (10,4 mg, 10%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) (mezcla de rotámeros) 8,13-7,90 (4H, m), 7,71 (1H, dd, J 8,94, 6,30 Hz), 7,29 (1H, t, J 9,13 Hz), 7,07 (2H, br s), 5,32 (0,5H, br s), 5,22 (0,5H, br s), 4,04-3,88 (2H, m), 2,56 (3H, d, J 4,60 Hz), 2,48 (3H, s), 1,45 (3H, d, J 6,85 Hz). LCMS (ES+) 426 (M+H) $^+$, TR 2,95 minutos (Método 2).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en donde

M representa el residuo de un anillo fenilo opcionalmente sustituido; o un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo; o un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

10 W representa C-R¹ o N;

E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

Q representa oxígeno o N-R²;

Z representa un grupo heteroarilo mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

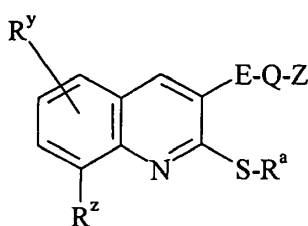
15 Y representa -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

20 R^a representa trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIA) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIA)

en donde E, Q, Z y R^a son como se definen en la reivindicación 1; y

25 R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆ tio, alquil C₁₋₆ sulfinilo, alquil C₁₋₆ sulfonilo, alquil C₂₋₆ carbonilo, amino, alquil C₁₋₆ amino, dialquil (C₁₋₆)amino, halógeno, ciano o trifluorometilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en donde R^y representa hidrógeno o halógeno.

30 4. Un compuesto según la reivindicación 2 o reivindicación 3 en donde R^z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde E representa metileno o (metil)metileno.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Q representa N-R², en que R² es como se define en la reivindicación 1.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Z representa pirimidinilo, triazinilo, purinilo o pirrolotriazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, alquilo C₁₋₆ y amino.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^a representa alquilo C₁₋₆, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, aminocarbonilo y alquil (C₁₋₆)amino-carbonilo.
9. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:
- (S)-2-{8-Cloro-3-[1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil]quinolin-2-iltio}acetamida;
- (S)-2-{3-[1-(4-Amino-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ilamino)etil]-8-cloroquinolin-2-iltio}acetamida;
- 2-({7-Fluoro-8-metil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-il}sulfanil)-acetamida;
- 2-({7-Fluoro-8-metil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-il}sulfanil)-etanol;
- 3-({7-Fluoro-8-metil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]quinolin-2-il}sulfanil)-propano-1,2-diol;
- N-[(1S)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(propan-2-ilsulfanil)quinolin-3-il]etil]pirrolo[2,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amina;
- N-[(1S)-1-[7-Fluoro-8-metil-2-(propan-2-ilsulfanil)quinolin-3-il]etil]-9H-purin-6-amina;
- 2-[(3-[(1S)-1-[(2-Amino-5-cianopirimidin-4-il)amino]etil]-7-fluoro-8-metil-quinolin-2-il)sulfanil]-N-metilacetamida; y
- 2-[(3-[(1S)-1-[(4-Amino-5-cianopirimidin-2-il)amino]etil]-7-fluoro-8-metil-quinolin-2-il)sulfanil]-N-metilacetamida.
10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en terapia.
11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o prevención de un trastorno para el que se indica la administración de un inhibidor de PI3K selectivo.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno para el que se indica la administración de un inhibidor de PI3K selectivo.