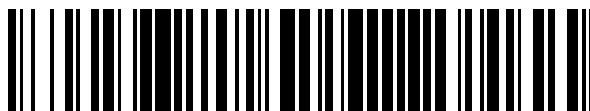


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 257**

51 Int. Cl.:

C07D 215/06	(2006.01) A61K 31/47	(2006.01)
C07D 241/44	(2006.01) A61K 31/497	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/551	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 473/34	(2006.01)	
C07D 495/04	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61K 31/52	(2006.01)	
A61K 31/4709	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2011 PCT/US2011/051531**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12037204**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2011 E 11779004 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2616442**

54 Título: **Inhibidores de PI3K-delta y métodos para su uso y fabricación**

30 Prioridad:

14.09.2010 US 382873 P

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

10.12.2018

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (100.0%)
1851 Harbor Bay Parkway
Alameda, CA 94502-3010, US**

72 Inventor/es:

LEAHY, JAMES, WILLIAM

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 693 257 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

Inhibidores de PI3K-delta y métodos para su uso y fabricación

Campo de la invención

Esta invención se refiere al campo de las proteína quinasas y a los inhibidores de las mismas. En particular, la invención se refiere a inhibidores de PI3K delta, y a métodos de su uso.

Antecedentes de la invención

Las fosfoinositida 3-quinetas (PI3Ks) son enzimas heterodiméricas que utilizan actividad tanto de lípido como de proteína para regular numerosas rutas de señalización lipídicas responsables de coordinar un amplio abanico de actividades celulares, que incluyen la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular, así como respuestas inflamatorias. La función crítica de las PI3Ks en esta variedad de importantes procesos celulares las convierte en una diana muy atractiva para intervención farmacéutica. La clase de PI3Ks relevante para esta descripción cataliza la fosforilación de fosfatidil-inositol (4,5)-bifosfato (PtIns(4,5)P₂ o PIP₂) en el grupo 3-hidroxilo del anillo de inositol para producir la molécula de señalización fosfatidil-inositol (3,4,5)-trifosfato (PtIns(3,4,5)P₃ o PIP₃).

Después de estudios extensivos llevados a cabo sobre el papel fisiológico de la isoforma PI3K delta en enfermedades, se ha implicado a la PI3K en un gran número de disfunciones inmunológicas, inflamatorias y de regulación celular. Los estudios iniciales se han centrado en su papel en las patologías inmunes e inflamatorias. La PI3K delta desempeña una función significativa en el desarrollo, diferenciación, proliferación y función efectora de células B y células T. Ratones con activación de PI3K delta (D910A/D910A) han mostrado respuestas afectadas o disminuidas de células T proliferativas y de producción de quimiocinas cuando se estimulan con antígenos específicos de receptores de célula T. Además, estos animales que expresan PI3K delta presentan bajas respuestas de anticuerpos independientes de célula T simultáneas a un bajo desarrollo de centros germinales en el bazo, los nodos linfáticos y los placas de Peyer, e hiperplasia linfoidea tras inmunización. La inhibición de la función de PI3K delta también conduce a una localización disfuncional de células T en zonas de inflamación. La actividad de PI3K delta también ha sido implicada en el control de células Treg. Los ratones PI3K delta^(D910A/D910A) presentan células Treg que no son capaces de: 1.) suprimir la proliferación de células T CD4⁺ CD25⁻ *in vitro*, así como células Treg procedentes de animales silvestres; 2.) producir niveles detectables de la citosina anti-inflamatoria IL-10; y 3.) proteger contra colitis experimental.

Los efectos de PI3K delta en células B no son menos significativos. Los ratones que carecen de actividad catalítica del p110 presentan números reducidos de células B1 y B de zona marginal (MZ), niveles reducidos de inmunoglobulinas de suero, y responden mal a la inmunización con un antígeno independiente de timo y son defectuosas en sus respuestas primarias y secundarias a antígenos dependientes de timo. La inhibición de PI3K delta a través de inhibidores selectivos de PI3K delta ha demostrado una inhibición de la proliferación de células B inducida por receptor de célula B, y un aumento de la recombinación de clase-cambio, y defectos en la quimiotaxis de células B.

Las observaciones experimentales de que la PI3K delta puede desempeñar un papel significativo en la mediación de la función pro-inflamatoria de células hematopoyéticas no linfoides han surgido de estudios que implican células inmunes hematopoyéticas tales como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y eosinófilos. Por ejemplo, la PI3K delta es requerida para la dispersión y polarización de neutrófilos, la regulación de la migración de neutrófilos, la desgranulación de mastocitos, entre otras muchas. Una revisión de las funciones importantes de PI3K delta en respuestas inmunes innatas y adaptativas, ha generado una intensa investigación de la función de PI3K delta en enfermedades inmunes tales como alergia, asma, enfermedades autoinmunes e inflamación.

Aunque una porción significativa de la bibliografía científica publicada se ha centrado en las respuestas inmunes, tal como la inflamación, la enfermedad autoinmune, y similares, un área atractiva y productiva de investigación incluye el papel de la PI3K delta en el cáncer. Ya se han aportado modelos experimentales para las funciones putativas de la PI3K alfa y la PI3K beta en procesos celulares malignos, que incluyen: (i) la sobreexpresión es capaz de inducir la transformación en modelos experimentales; (ii) la implicación en la proliferación celular y en la angiogénesis tumoral; (iii) la implicación en la transformación inducida por Ras y la oncogénesis; (iv) activar mutaciones en los dominios helicoidales y de quinasa en tumores colon y mama; y (v) transformación inducida por la inactivación de PTEN *in vitro* e *in vivo*.

Como ocurre con la PI3K alfa y la PI3K beta, la PI3K delta también induce una transformación oncogénica en cultivos. Cuando se introduce PI3K delta en fibroblastos de embrión de pollo (CEFs) con un vector retroviral aviar, se forman focos distinguibles en menos de diez días. Cuando se introduce la PI3K delta inactiva de quinasa D910A en CEFs, no se observa la formación de focos, lo que indica que la transformación requiere un dominio catalítico activo. Tal como se observó en una variante oncogénica de PI3K alfa (H1047R), las CEFs infectadas con PI3K delta presentaron una activación constitutiva de Akt en un nivel similar a la PI3K alfa, incluso en condiciones de suero limitado.

Al menos por las razones proporcionadas anteriormente, existe una necesidad de inhibidores de PI3K delta selectivos que pueden usarse para prevenir, tratar o aliviar las enfermedades mediadas por PI3K delta, particularmente en los campos del cáncer, la inflamación y las enfermedades autoinmunes.

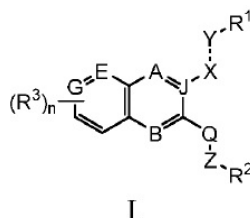
El documento WO 2010/092340A1 describe una serie de derivados condensados de piridina y pirazina y su uso en la inhibición de enzimas PI3K.

Sumario de la invención

Lo incluido a continuación solo resume determinados aspectos de la invención y no pretender ser de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen con más detalle más adelante. En caso de discrepancia entre la descripción rápida de esta especificación y las referencias mencionadas en la presente memoria, prevalecerá la descripción rápida de esta especificación.

Hemos reconocido el papel importante que tiene la PI3K, particularmente la PI3K delta, en los procesos biológicos y en estados de enfermedad y, por tanto, nos hemos dado cuenta de que sería deseable disponer de inhibidores de estas proteína quinasas. Por consiguiente, la invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la PI3K delta que son útiles en el tratamiento de diversos cánceres, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias en mamíferos. Esta invención también proporciona métodos para preparar los compuestos, el uso de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades, particularmente de enfermedades hiperproliferativas, en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contengan dichos compuestos.

En la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula I:



o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es N, C-H o C-OH;

B es C-H o N;

E no está presente o es C-R⁴;

G es S C-H, o C-R³;

J es C o N cuando A es C-H o C-OH, o J es C cuando A es N;

X no está presente o es NH o es N-alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;

Y no está presente o es alquileo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido en el que hasta dos átomos de carbono del alquileo (C₁-C₆) son sustituidos por O, NH, N-alquilo (C₁-C₆), -NH-(C=O)-, -N-alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, o -(C=O);

Q no está presente o es alquileo (C₁-C₆);

Z no está presente o es NH, N-alquilo (C₁-C₆), NH-alquileo (C₁-C₆), -NH-(C=O)-, -N-alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, S, SO, SO₂, u O;

R¹ es halógeno, hidroxi, ciano, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, alcoxi (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, alquilo(C₁-C₆)-OH, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), -NH-(alquilo(C₁-C₆))₂, -NH-(C=O)-R⁵, -(C=O)NR⁶R⁷, o -NH-(SO₂)-R⁸;

R² es NH₂, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente,

R³ en cada aparición es de forma independiente halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, o alcoxi (C₁-C₆);

R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente;

R⁵ es H, alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente;

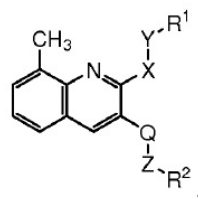
R₆ y R₇ son cada uno de forma independiente H, alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, o R₆ y R₇, junto con los

átomos a los que están unidos, pueden considerarse en conjunto para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente;

R₈ es alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente.

- 5 Un primer aspecto de la invención proporciona un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, opcionalmente en forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dicho compuesto es un compuesto de Fórmula II:



II

- 10 en el que

X es NH o es N-alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente;

Y es alquileo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente en el que hasta dos átomos de carbono del alquileo (C₁-C₆) son reemplazados por O, NH, N-alquilo(C₁-C₆), -NH-(C=O)-, -N-alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, o -(C=O);

Q es alquileo (C₁-C₆);

- 15 Z es -NH-(C=O)- o N-alquilo(C₁-C₆)-(C=O);

y cada uno de R¹ y R² son como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

Un segundo aspecto de la invención proporciona una formulación farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 10.

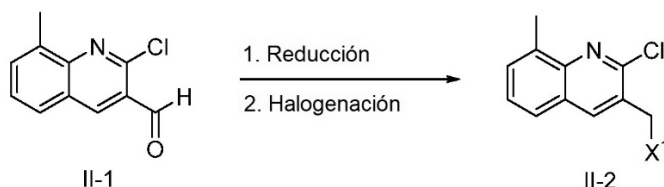
En un tercer aspecto, la invención proporciona el método in vitro reivindicado en la reivindicación 11.

- 20 En un cuarto aspecto, la invención proporciona el compuesto del primer aspecto de la invención para uso como medicamento.

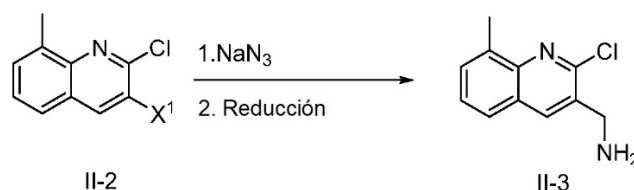
En un quinto aspecto, la invención proporciona el compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 12.

Se describe un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula II-B, que comprende:

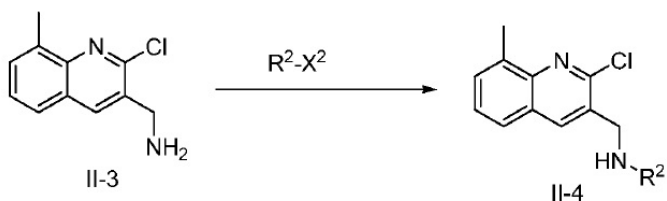
- 25 (a) convertir un compuesto de fórmula II-1 en un compuesto de fórmula II-2 mediante reducción al alcohol y conversión del alcohol en el aldehído, en donde X¹ es halógeno;



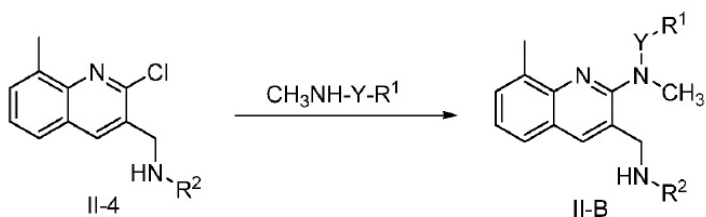
- (b) convertir un compuesto de fórmula II-2 en un compuesto de fórmula II-3 mediante la formación de azida y posterior reducción;



(c) convertir un compuesto de fórmula II-3 en un compuesto de fórmula II-4 mediante reacción con R^2-X^2 , en donde X^2 es halógeno



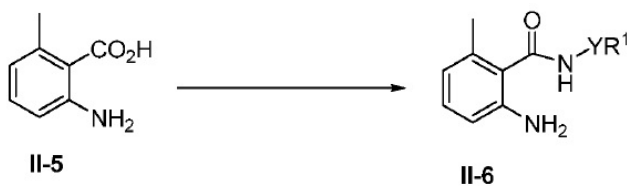
(d) convertir un compuesto de fórmula II-4 en un compuesto de fórmula II-B mediante reacción con $CH_3NH-Y-R^1$;



5

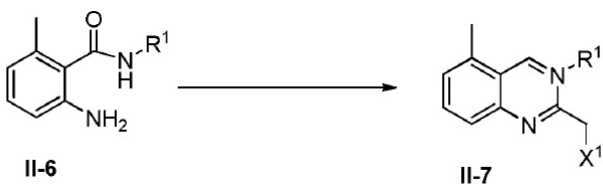
También se describe un proceso para fabricar un compuesto de Fórmula II-A, que comprende:

a) convertir el ácido carboxílico de fórmula II-5 en una amida de fórmula II-6;

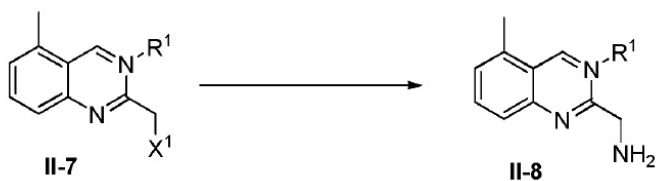


b) convertir un compuesto de fórmula II-6 en un compuesto de fórmula II-7 mediante tratamiento con cloruro de 2-haloacetilo, en donde X^1 es halo;

10

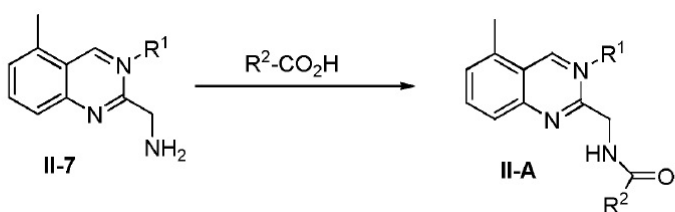


c) convertir un compuesto de fórmula II-7 en un compuesto de fórmula II-8 mediante formación de azida y posterior reducción;



d) convertir un compuesto de fórmula II-8 en un compuesto de fórmula II-A mediante reacción con R^2-CO_2H ;

15



Descripción detallada de la invención

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a continuación:

Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
Br	ancho
°C	grados Celsius
conc.	concentrado
d	doblete
dd	doblete de doblete
dt	doblete de triplete
DCM	diclorometano
DIEA o DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropil- <i>N</i> -etilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno
EI	ionización por impacto de electrones
equiv	equivalentes
g	gramo(s)
GC/MS	cromatografía de gases/espectrometría de masas
h	hora(s)
HATU	hexafluoruro de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
L	litro(s)
LC/MS	cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
M	molar o molaridad
m	Multiplete
MeOH	metanol
mg	miligramo(s)
MHz	megahercio (frecuencia)
min	minuto(s)
mL	mililitro(s)
μL	microlitro(s)
μM	micromolar

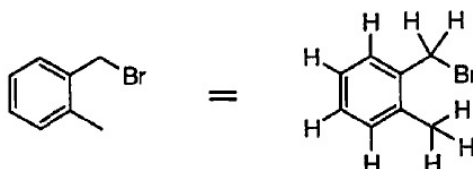
Abreviatura	Significado
μmol	micromol(es)
mM	Milimolar
mmol	milimol(es)
mol	mol(es)
MS	análisis espectral de masas
Ms	mesilo
N	normal o normalidad
nM	Nanomolar
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
q	cuartete
cuant.	cuantitativo
rt	Temperatura ambiente
s	singlete
t o tr	triplete
THF	tetrahidrofurano
Ts	tosilo

El símbolo “-” significa enlace sencillo, “=” significa enlace doble, “ $\equiv$ ” significa enlace triple, “ $\equiv\equiv\equiv$ ” significa enlace sencillo o enlace doble. El símbolo “ $\sim$ ” se refiere a un grupo de un doble enlace que ocupa cualquier posición del extremo de un doble enlace al cual el símbolo está unido; es decir, la geometría, E- o Z-, del doble enlace es ambigua.

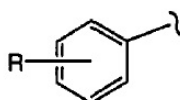
5 Cuando un grupo se representa separado de su Fórmula original, el símbolo “ $\sim$ ” se usará en el extremo del enlace que fue roto teóricamente para separar el grupo de su Fórmula estructural original.

Quando se representan o describen estructuras químicas, a menos que se indique explícitamente lo contrario, se asume que todos los carbonos presentan sustituciones de hidrógeno para conformar una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura de la izquierda del esquema presentado a continuación hay implícitos nueve hidrógenos. Los

10 nueve hidrógenos se representan en la estructura de la derecha. A veces un átomo particular de una estructura se describe en la Fórmula textual como que presenta un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno definido expresamente), por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. El especialista en la técnica entiende que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son comunes en el arte de la química para proporcionar brevedad y simplicidad en la descripción de estructuras por otra parte complejas.

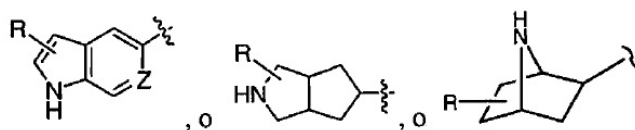


Si el grupo “R” se representa “flotando” en un sistema de anillo, como por ejemplo en la Fórmula:



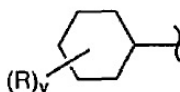
entonces, a menos que se defina de otro modo, un sustituyente “R” puede residir en cualquier átomo del sistema de anillo, suponiendo el reemplazamiento de un hidrógeno representado, implícito o definido expresamente en uno de los átomos del anillo, siempre que se forme una estructura estable.

Si un grupo "R" se muestra flotando en un sistema de anillos condensados o enlazados por puentes, como por ejemplo en la Fórmula e:

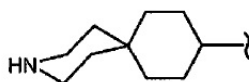


entonces, a menos que se defina de otro modo, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos fusionados o enlazados por puentes, suponiendo el reemplazamiento de un hidrógeno representado (por ejemplo el -NH- de la Fórmula anterior), un hidrógeno implícito (por ejemplo como en la Fórmula anterior, en donde los hidrógenos no se muestran pero se entiende que están presentes), o un hidrógeno definido expresamente (por ejemplo cuando en la Fórmula anterior, "Z" es igual a =CH-) en uno de los átomos del anillo, siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir en cualquiera de los anillos, el de 5 miembros o el de 6 miembros, del sistema de anillos condensados o enlazados por puentes.

Cuando un grupo "R" se representa como existente en un sistema de anillos que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la Fórmula:



en donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, asumiendo que cada uno de ellos reemplaza un hidrógeno actualmente representado, implícito o definido expresamente en el anillo; entonces, a menos que se defina otra cosa, cuando la estructura resultante es estable, dos "R's" pueden residir sobre el mismo carbono. En otro ejemplo, dos R's sobre el mismo carbono, incluido dicho carbono, pueden formar un anillo, creando de este modo una estructura de anillo espirocíclica con el anillo representado como, por ejemplo, en la Fórmula:



"Acilo" significa un radical -C(O)R en donde R es alquilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, p.ej., acetilo, trifluorometilcarbonilo, o 2-metoxietilcarbonilo, y similar.

"Acilamino" significa un radical -NRR' en donde R es hidrógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi, y R' es acilo, tal como se ha definido en la presente memoria.

"Aciloxi" significa un radical -OR en donde R es acilo, tal como se ha definido en la presente memoria, p.ej. cianometilcarboniloxi, y similares.

"Administración" y variantes de este término (p.ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto de la invención en el organismo del animal que necesita el tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención, o un profármaco del mismo, en combinación con uno o más agentes activos (p.ej., cirugía, radiación y quimioterapia, etc.), "administración" y sus variantes deben entenderse como que incluyen la introducción concurrente y secuencial del compuesto o su profármaco y otros agentes.

"Alquenilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de tres a 6 átomos de carbono, radical que contiene al menos un doble enlace, p.ej., etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, y 1-pent-3-enilo, y similares.

"Alcoxi" significa un grupo -OR en el que R es un grupo alquilo como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.

"Alcoxialquilo" significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con al menos uno, específicamente uno, dos o tres grupos alcoxi, tal como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen metoximetilo y similares.

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo -C(O)R en el que R es alcoxi, tal como se ha definido en la presente memoria.

"Alquilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de una a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a 6 átomos de carbono, p.ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), o pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y similares.

- “Alquilamino” significa un grupo -NHR en el que R es alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria.
- “Alquilaminoalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos alquilamino, tal como se ha definido en la presente memoria.
- 5 “Alquilaminoalquilo” significa un grupo -OR en el que R es alquilaminoalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria.
- “Alquilcarbonilo” significa un grupo -C(O)R en el que R es alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria.
- 10 “Alquileno” significa un radical de hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada sustituido opcionalmente, que preferiblemente tiene entre uno y diez átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos de “alquileno” tal como se usa en la presente memoria incluyen, aunque sin limitación, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, y similares.
- “Alquilsulfonilo” significa un grupo -S(O)₂R en el que R es alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria.
- “Alquilsulfonilalquilo” significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con al menos uno, preferiblemente uno o dos, grupos alquilsulfonilo, tal como se ha definido en la presente memoria.
- 15 “Alquinilo” significa un radical de hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de tres a 6 átomos de carbono, radical que contiene al menos un enlace triple, p.ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares.
- “Amino” significa -NH₂.
- “Aminoalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con al menos uno, específicamente uno, dos o tres grupos amino.
- “Aminoalquilo” significa un grupo -OR en el que R es aminoalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria.
- 20 “Aminocarbonilo” significa un grupo -C(O)NH₂.
- “Alquilaminocarbonilo” significa un grupo -C(O)NHR en el que R es alquilo tal como se ha definido en la presente memoria.
- 25 “Ariilo” significa un anillo mono- o bi-carbocíclico monovalente de seis a catorce miembros, en donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos del anillo bicíclico es aromático. A menos que se indique lo contrario, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, siempre que lo permitan las reglas de valencia. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo e indanilo, y similares.
- “Ariilalquilo” significa un radical alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con uno o dos grupos ariilo, tal como se ha definido en la presente memoria, p.ej., bencilo y fenetilo, y similares.
- “Ariilalquilo” significa un grupo -OR en el que R es ariilalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria.
- 30 “Cianoalquilo” significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con uno o dos grupos ciano.
- 35 “Cicloalquilo” significa un radical de hidrocarburo monovalente, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático), monocíclico o bicíclico o tricíclico condensado o enlazado por puentes, de tres a diez átomos en el anillo. A menos que se indique lo contrario, la valencia del grupo puede estar localizada sobre cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, siempre que lo permitan las reglas de valencia. Uno o dos átomos de carbono del anillo pueden ser reemplazados por un grupo -C(O)-, -C(S)- o -C(=NH)-. Más específicamente, el término cicloalquilo incluye, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohex-3-enilo, o (1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-ilo, y similares.
- 40 “Cicloalquilalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos, grupo(s) cicloalquilo tal como se ha definido en la presente memoria.
- “Dialquilamino” significa un radical -NRR’ en el que R y R’ son alquilo tal como se ha definido en la presente memoria, o un derivado de N-óxido, o un derivado protegido del mismo, p.ej., dimetilamino, dietilamino, *N,N*-metilpropilamino o *N,N*-metiletilamino, y similares.
- 45 “Dialquilaminoalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos dialquilamino, tal como se ha definido en la presente memoria.
- “Dialquilaminoalquilo” significa un grupo -OR en el que R es dialquilaminoalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen 2-(*N,N*-dietilamino)-etiloxi, y similares.

“Dialquilaminocarbonilo” significa un grupo $-C(O)NRR'$ en el que R y R' son alquilo tal como se ha definido en la presente memoria.

“Halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

5 “Haloalcoxi” significa un grupo $-OR'$ en el que R' es haloalquilo tal como se ha definido en la presente memoria, p.ej., trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y similares.

“Haloalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos, específicamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de halógeno, p.ej., trifluorometilo, 2-cloroetilo y 2,2-difluoroetilo, y similares.

10 “Heteroarilo” significa un radical monovalente monocíclico o bicíclico condensado o enlazado por puente de 5 a 14 átomos de anillo, que contiene uno o más, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo, donde cada heteroátomo es de forma independiente $-O-$, $-S(O)_n-$ (n es 0, 1 o 2), $-NH-$, $-N=$, o N-óxido, siendo el resto de átomos del anillo carbonos, donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y donde al menos uno de los anillos condensados comprendidos en el radical bicíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono del anillo de cualquiera de los anillos no aromáticos comprendidos en un radical bicíclico puede ser reemplazado por un grupo $-C(O)-$, $-C(S)-$ o $-C(=NH)-$. A menos que se indique lo contrario, la valencia puede estar localizada sobre cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo, siempre que lo permitan las reglas de valencia. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, aunque sin limitación, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo (que incluye, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, y similares), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indolizínilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (que incluye, por ejemplo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo o tetrahidroisoquinolin-6-ilo, y similares), pirrolo[3,2-c]piridinilo (que incluye, por ejemplo, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-c]piridin-7-ilo, y similares), benzopiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobencob[b][1,4]dioxinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, y los derivados del mismo, o N-óxido o un derivado protegido del mismo. El término “heteroarilo de 5 o 6 miembros” describe un subconjunto del término “heteroarilo”.

“Heteroarilalquilo” significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos grupo(s) heteroarilo, tal como se ha definido en la presente memoria.

30 “Heterocicloalquilo” significa un grupo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 8 átomos de anillo, o un grupo bicíclico o tricíclico monovalente condensado o enlazado por puentes saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 5 a 12 átomos de anillo, donde hay uno o más, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo, donde cada heteroátomo es de forma independiente O, $S(O)_n$ (n es 0, 1 o 2), $-N=$ o $-NH-$, siendo el resto de átomos de anillo carbonos. Uno o dos átomos de carbono del anillo pueden ser reemplazados por un grupo $-C(O)-$, $-C(S)-$ o $-C(=NH)-$. A menos que se indique lo contrario, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, siempre que lo permitan las reglas de valencia. Cuando el punto de valencia está localizado sobre un átomo de nitrógeno, R' no está presente. Más específicamente, el término heterocicloalquilo incluye, aunque sin limitación, azetidínilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, tetrahidropiranilo, 2-oxopiperidinilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, perhidroazepinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, (3aR,6aS)-5-metiloctahidrociclopenta[c]pirrolilo, y (3aS,6aR)-5-metil-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo, y los derivados de los mismos y N-óxido o un derivado protegido del mismo.

45 “Heterocicloalquilalquilo” significa un radical alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con uno o dos grupos heterocicloalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, p.ej., morfolinilmetilo, N-pirrolidiniletilo, y 3-(N-azetidil)propilo, y similares.

“Heterocicloalquiloxi” significa un grupo $-OR$ en el que R es heterocicloalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria.

50 “Hidroalquilo” significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con al menos uno, preferiblemente 1, 2, 3 o 4 grupos hidroxilo.

“Fenilaquilo” significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con uno o dos grupos fenilo.

“Fenilalquiloxi” significa un grupo $-OR$ en el que R es fenilalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria.

55 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede producirse o no, y que la descripción incluye ejemplos en los que dicho evento o circunstancia se produce y ejemplos en los que no. El especialista en la técnica entenderá que, en relación a cualquier molécula que se describa que contiene uno o más

sustituyentes opcionales, solo se pretende incluir aquellos compuestos que sean estéricamente prácticos y/o sintéticamente viables. “Sustituido opcionalmente” se refiere a todas las modificaciones posteriores de un término, a menos que indique lo contrario. A continuación se presenta una lista de ejemplos de sustituciones opcionales incluidas en la definición de “sustituido”.

- 5 “Arilo sustituido opcionalmente” significa un grupo arilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, de forma independiente acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxí, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, o aminoalcoxi; o arilo es pentafluorofenilo. Dentro de los sustituyentes opcionales para “arilo”, el alquilo y alquenilo, tanto solos o como parte de otro grupo (que incluye, por ejemplo, el alquilo de un alcoxycarbonilo), están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno, dos, tres, cuatro o cinco halógenos.
- 10 “Arlalquilo sustituido opcionalmente” significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con arilo sustituido opcionalmente, tal como se ha definido en la presente memoria.
- 15 “Cicloalquilo sustituido opcionalmente” significa un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con uno, dos o tres grupos, de forma independiente acilo, aciloxi, acilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, halo, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, nitro, alcoxialquiloxi, aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, carboxi o ciano. Dentro de los sustituyentes opcionales anteriores para “cicloalquilo”, el alquilo y alquenilo, tanto solos o como formando parte de otro sustituyente del anillo de cicloalquilo, están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno, dos, tres, cuatro o cinco halógenos, p.ej., haloalquilo, haloalcoxi, haloalqueniloxi o haloalquilsulfonilo.
- 20 “Cicloalquilalquilo sustituido opcionalmente” significa un grupo alquilo sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente, tal como se define en la presente memoria.
- 25 “Heteroarilo sustituido opcionalmente” significa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, de forma independiente, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxí, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi o dialquilaminoalcoxi. Dentro de los sustituyentes opcionales para “heteroarilo”, el alquilo y alquenilo, tanto solos o como parte de otro grupo (que incluye, por ejemplo, el alquilo de un alcoxycarbonilo), están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno, dos, tres, cuatro o cinco halógenos.
- 30 “Heteroarilalquilo sustituido opcionalmente” significa un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos, grupo(s) heteroarilo sustituido(s) opcionalmente, tal como se ha definido en la presente memoria.
- 35 “Heterocicloalquilo sustituido opcionalmente” significa un grupo heterocicloalquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, de forma independiente acilo, acilamino, aciloxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxí, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi o fenilalquilo. Dentro de los sustituyentes opcionales para “heterocicloalquilo”, el alquilo y el alquenilo, tanto solos o como formando parte de otro grupo (que incluye, por ejemplo, el alquilo del alcoxycarbonilo), están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno, dos, tres, cuatro o cinco halógenos.
- 40 “Heterocicloalquilalquilo sustituido opcionalmente” significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos, grupo(s) heterocicloalquilo sustituido(s) opcionalmente tal como se ha definido en la presente memoria.
- 45 “Fenilo sustituido opcionalmente” significa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, de forma independiente acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxí, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, o aminoalcoxi, o arilo es pentafluorofenilo. Dentro de los sustituyentes opcionales para “fenilo”, el alquilo y el alquenilo, tanto solos o como formando parte de otro grupo (que incluye, por ejemplo, el alquilo del alcoxycarbonilo), están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno, dos, tres, cuatro o cinco halógenos.
- 50 “Fenilalquilo sustituido opcionalmente” significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en la presente memoria, sustituido con uno o dos grupos fenilo sustituidos opcionalmente, tal como se ha definido en la presente memoria.
- 55

“Fenilsulfonilo sustituido opcionalmente” significa un grupo $-S(O)_2R$ en el que R es fenilo sustituido opcionalmente, tal como se ha definido en la presente memoria.

“Oxo” significa un oxígeno que está unido a través de un enlace doble.

5 “Rendimiento” para cada una de las reacciones descritas en la presente memoria se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

“Paciente” para los propósitos de la presente invención incluye humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. De esta manera, los métodos son aplicables tanto a terapia para humanos como a aplicaciones veterinarias. En una realización específica el paciente es un mamífero, y en una realización más específica el paciente es humano.

10 Una “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se puede obtener información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora a la presente memoria a modo de referencia, o en S. M. Berge, y col., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, las cuales se incorporan ambas a modo de referencia a la presente memoria.

15 Los ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, 20 ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido cánforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenbis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico, y similares.

25 Los ejemplos de sales de adición básica farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto de partida es reemplazado por un ion metálico, tal como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las sales específicas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas que son farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, 35 hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, resinas de poliamina, y similares. Los ejemplos de bases orgánicas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína. El/los “platino(s)” y el(los) “agente(s) que contienen platino” incluyen, por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxalplatino.

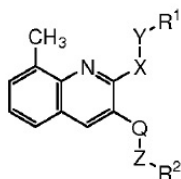
40 “Cantidad terapéuticamente efectiva” es una cantidad de un compuesto de la invención que cuando se administra a un paciente, alivia un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad y su gravedad, la edad del paciente a tratar, y de otros similares. La cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada de forma rutinaria por el especialista en la técnica, en base a los conocimientos del mismo y a la presente descripción.

45 “Prevenir” o “prevención” referido a una enfermedad, trastorno o síndrome incluye la inhibición de la enfermedad para que no se produzca en un humano, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o síndrome no se desarrollen en un animal que pueda estar expuesto o que tenga predisposición a una enfermedad, trastorno o síndrome, pero que aún no haya experimentado o manifestado síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome.

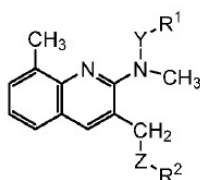
50 “Tratar” o “tratamiento” referido a una enfermedad, trastorno o síndrome, tal como se usa en la presente memoria, incluye (i) inhibir la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, detener su desarrollo; y (ii) aliviar la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, producir la regresión de la enfermedad, trastorno o síndrome. Como es sabido en la técnica, pueden ser necesarios ajustes en función de si la administración es sistémica o localizada, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, interacciones del fármaco y la gravedad de la afección, y los especialistas en la técnica podrán establecerlos con una experimentación rutinaria.

55 Los siguientes párrafos presentan una serie de realizaciones de los compuestos de la invención. En cada ejemplo, la realización incluye el compuesto mencionado, así como un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros del mismo, así como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

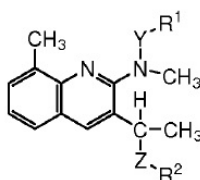
Un compuesto de Fórmula II es:



En una realización, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula II-B1 o II-B2.



II-B1



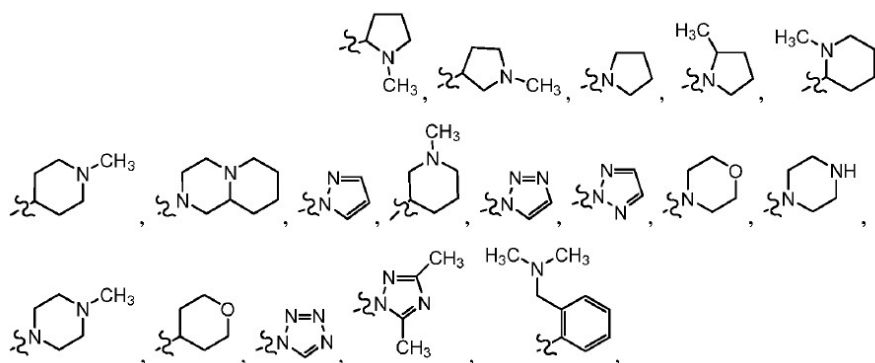
En otra realización, en el compuesto de Fórmula II, Q es CH₂ o CH(CH₃).

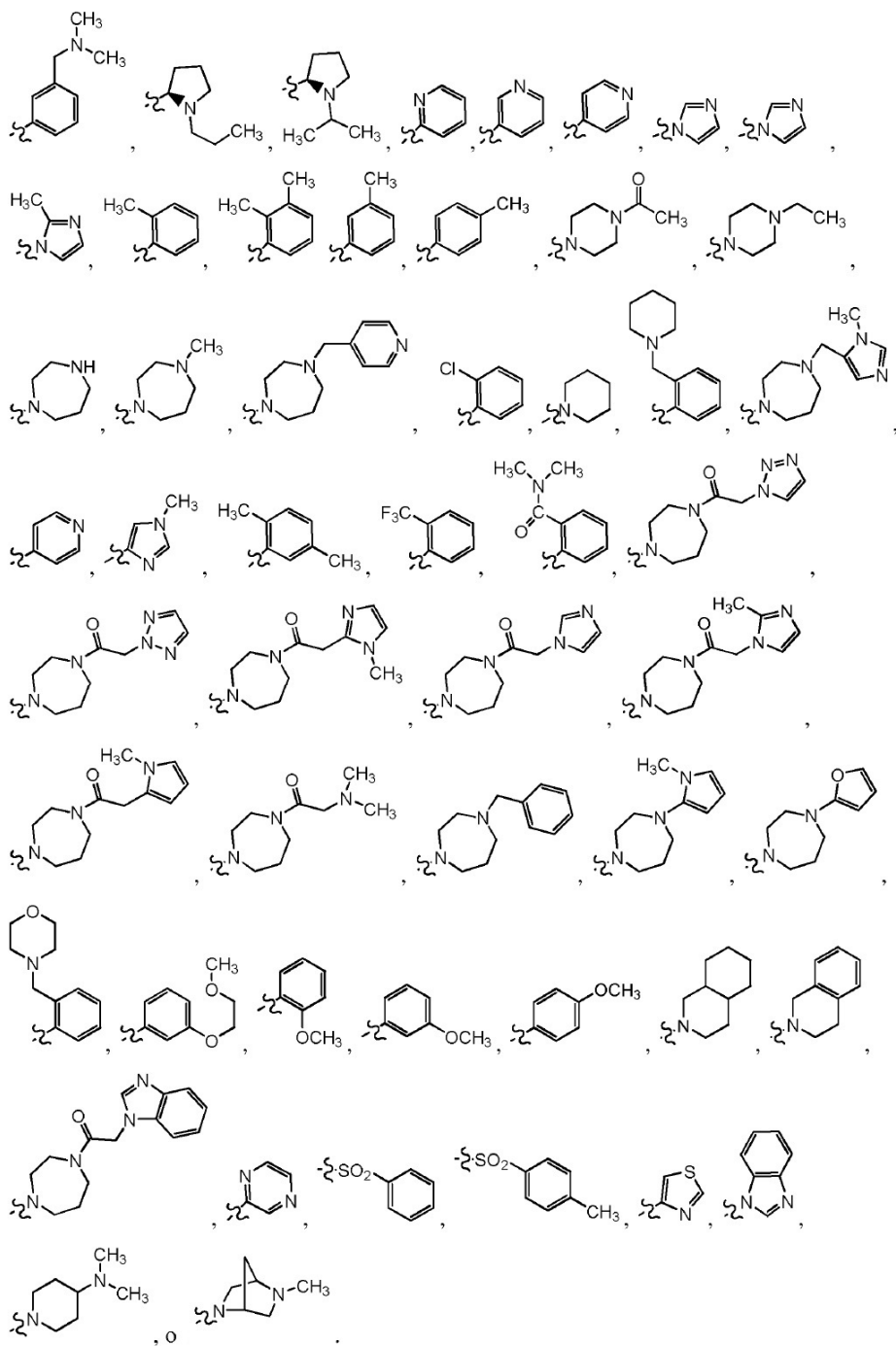
5 En otra realización, en el compuesto de Fórmula II, Z es -NH-(C=O)-.

En otra realización, en el compuesto de Fórmula II, R¹ es halo, -OH, -NH₂ o ciano, o es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, octahidropiridopirazinilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridilo, imidazolilo, diazepinilo, morfolinilo, -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, -NH-alquilo (C₁-C₆), -NH-(alquilo (C₁-C₆))₂, octahidroisoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, furanilo, pirazinilo, tiazolilo, diazabicilo[2.2.1]hept-2-ilo, piranilo, tetrahidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.

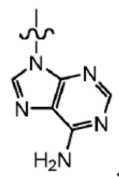
10

En otra realización, en el compuesto de Fórmula II, R¹ es bromo, -OH, -NH₂, ciano, -CH₃, -OCH₃, SO₂-CH₃,

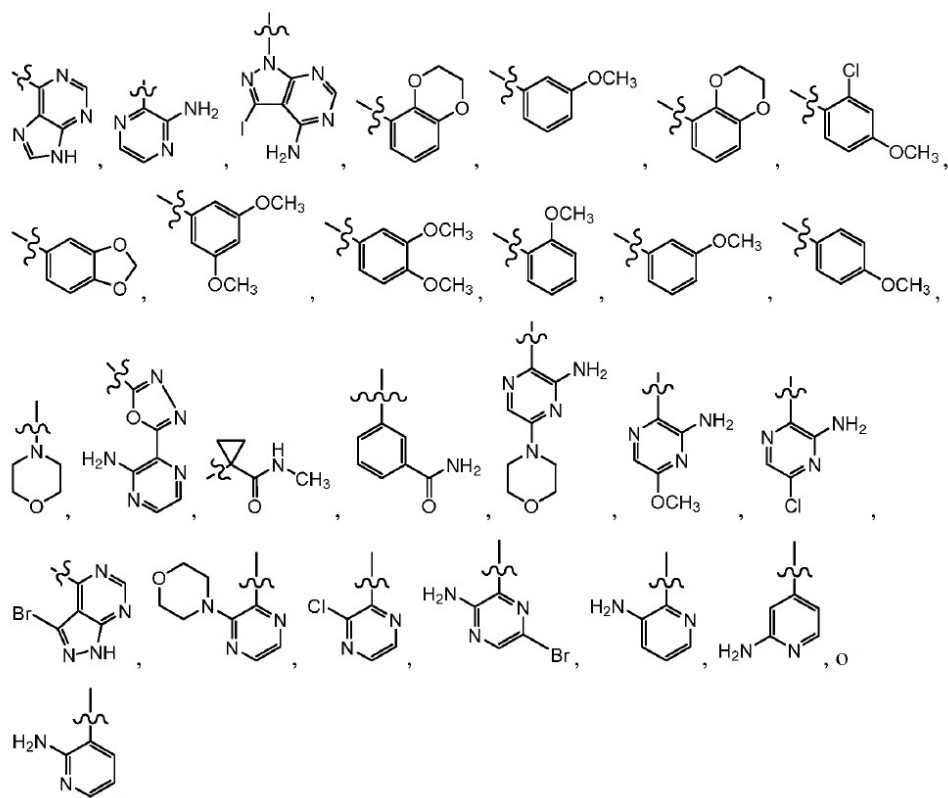




En otra realización, en el compuesto de Fórmula II, R² es NH₂, purinilo, pirazinilo, pirazolopirimidinilo, benzodioxinilo, fenilo, morfolinilo, oxadiazolilo, ciclopropilo o piridinilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.



En otra realización, en el compuesto de Fórmula II, R² es NH₂,



En otra realización, en el compuesto de Fórmula II, II-B1, o II-B2, Z es NH(C=O)- y R¹ y R² son como se ha definido anteriormente.

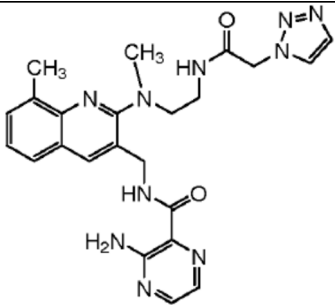
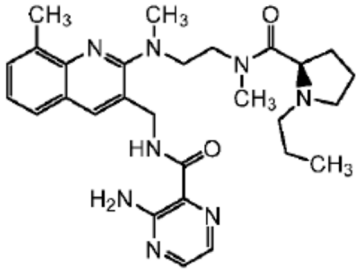
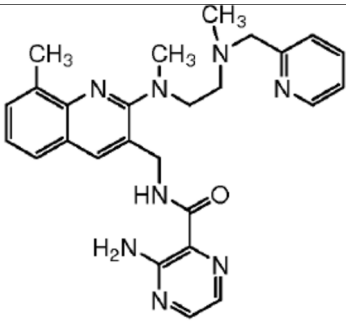
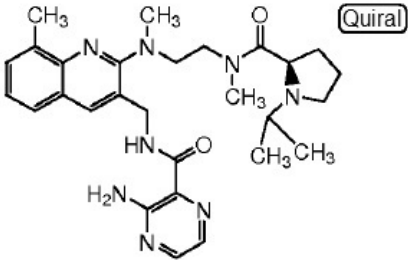
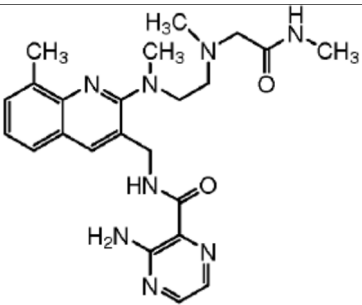
Compuestos representativos

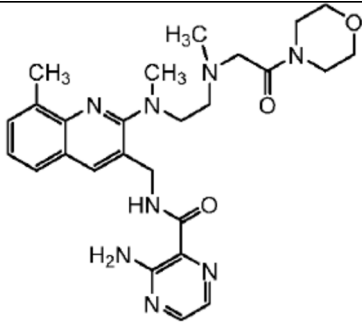
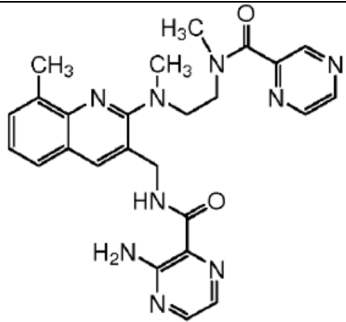
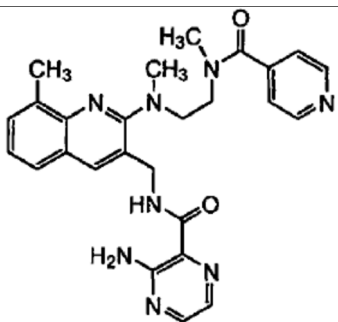
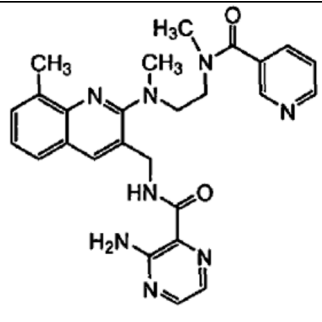
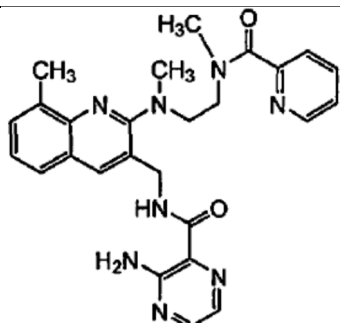
- 5 A continuación se muestran los compuestos representativos de Fórmula II. Los ejemplos son meramente ilustrativos. Los compuestos están nombrados según la aplicación sistemática de las reglas de nomenclatura acordadas por la "International Union of Pure and Applied Chemistry" (IUPAC), la "International Union of Biochemistry and Molecular Biology" (IUBMB) y el "Chemical Abstracts Service" (CAS). Específicamente, los nombres de la Tabla 1 fueron generados usando el software de nomenclatura ACD/Labs, plataforma 8.00, versión de producto 8.08 o superior.

10 **Tabla 1**

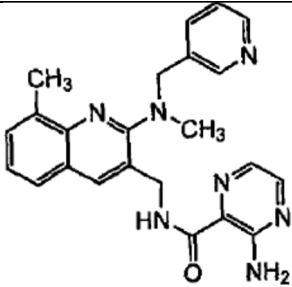
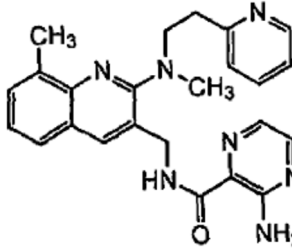
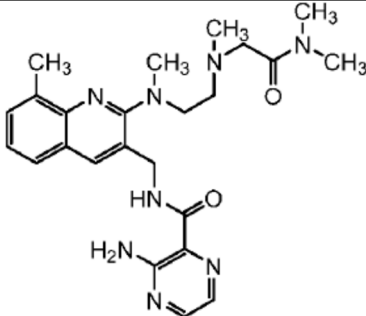
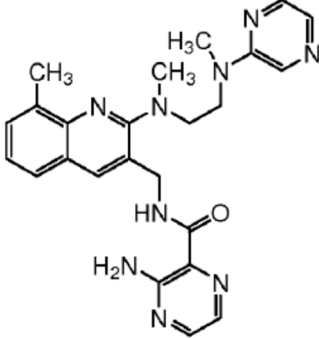
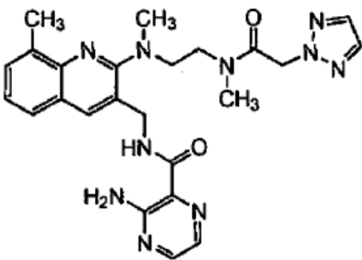
Compuesto	Estructura	Nombre
30		3-amino-N-[8-metil-2-{metil[1-metilpiperidin-3-il)]metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida

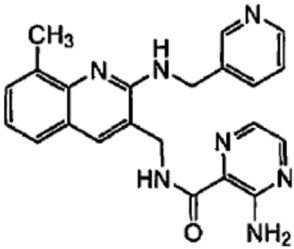
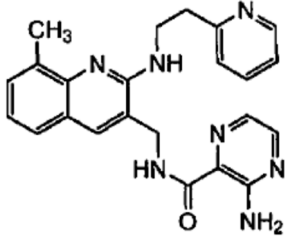
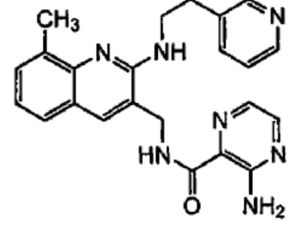
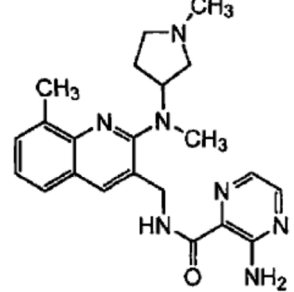
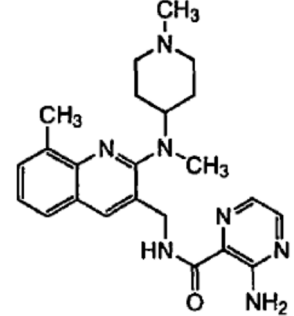
Compuesto	Estructura	Nombre
31		3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
39		3-amino-N-[8-metil-2-{metil[1-metilpiperidin-2-il)metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
40		N-metil-N'-[8-metil-2-{metil[2-(metilamino)etil]amino}quinolin-3-il)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
42		3-amino-N-{[8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-tetrazol-1-il)acetil]amino}etil)amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
43		3-amino-N-{2-[(2-{[(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil](metil)amino}etil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
49		3-amino-N-{[8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-pirazol-1-il)acetil]amino}etil)amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
51		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}amino)etil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
67	 Quiral	3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(1-propil-D-prolil)amino]etil}amino)etil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
68		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-2-il]metil)amino]etil}amino)etil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
73	 Quiral	3-amino-N-([8-metil-2-[metil(2-{metil[1-(1-metiletil)-D-prolil]amino}etil)amino]quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
76		3-amino-N-([8-metil-2-[metil(2-{metil[2-(metilamino)-2-oxoetil]amino}etil)amino]quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida

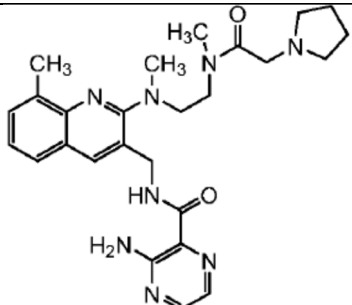
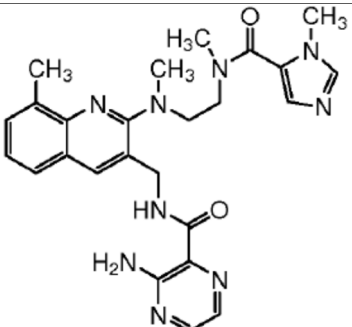
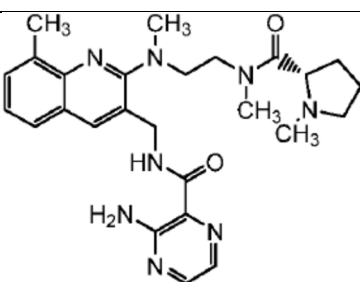
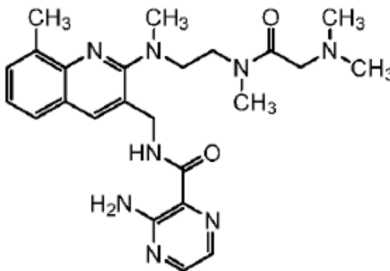
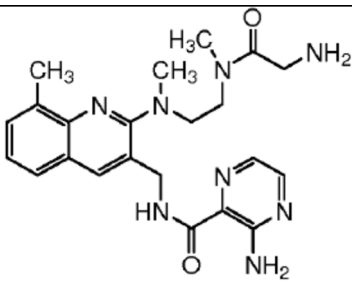
Compuesto	Estructura	Nombre
77		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
78		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(pirazina-2-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
79		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-4-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
80		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-3-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
81		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-2-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida

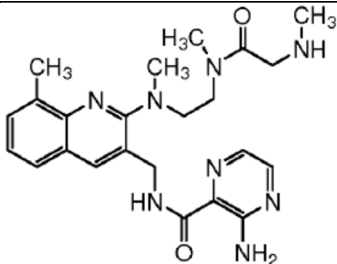
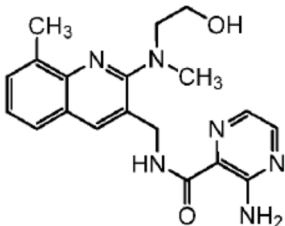
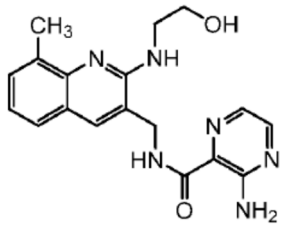
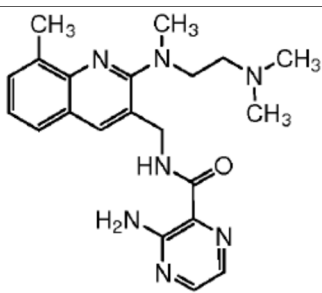
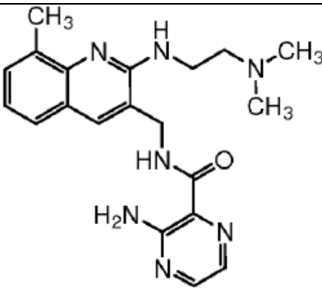
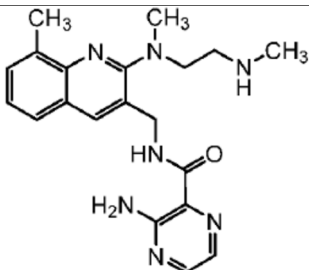
Compuesto	Estructura	Nombre
82		3-amino-N-({8-metil-2-[metil(2-{metil[(4-metilfenil)sulfonyl]amino}etil)amino]quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
83		3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida
84		3-amino-N-({2-[(2-[(cianometil)(metil)amino]etil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
85		3-amino-N-({2-[(2-[(1H-imidazol-1-ilacetil)(metil)amino]etil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
86		3-amino-N-({8-metil-2-[metil(2-{metil[(2-metil-1H-imidazol-1-il)acetil]amino}etil)amino]quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
87		3-amino-N-({8-metil-2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
88		3-amino-N-({8-metil-2-[metil(2-piridin-2-ilet)amino]quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
89		3-amino-N-({2-[(2-{[2-(dimetilamino)-2-oxoetil](metil)amino]etil}(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
90		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(pirazin-2-il)amino]etil}amino)quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
94		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(2H-1,2,3-triazol-2-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
95		3-amino-N-((8-metil-2-((piridin-3-ilmetil)amino)quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
96		3-amino-N-((8-metil-2-((2-piridin-2-iletel)amino)quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
97		3-amino-N-((8-metil-2-((2-piridin-3-iletel)amino)quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
98		3-amino-N-((8-metil-2-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
99		3-amino-N-((8-metil-2-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
100		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-1,2,3-triazol-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
101		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
102		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(D-prolil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
103		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(L-prolil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
104		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(metiloxi)etil]amino}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
109		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-metil(pirrolidin-1-il)acetil}amino)etil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
110		3-amino-N-([8-metil-2-[metil(2-{metil[(1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil]amino)etil]amino}quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
113		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(1-metil-L-prolil)amino]etil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
114		3-amino-N-([2-[[2-[(N,N-dimetilglicil)(metil)amino]etil](metil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
115		3-amino-N-([2-[[2-[glicil(metil)amino]etil](metil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
116		3-amino-N-({[8-metil-2-(metil{2-[metil(N-metilglicil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
121		3-amino-N-({2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
125		3-amino-N-({2-[(2-hidroxietil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
128		3-amino-N-[(2-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
129		3-amino-N-[(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-8-metilquinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
130		3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[2-(metilamino)etil]amino}quinolin-3-il)metil}pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
133		3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[3-(metilamino)propil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
136		3-amino-N-[(2-{[3-(N,N-dimetilglicil)(metil)amino]propil}(metil)amino)-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida
138		3-amino-N-[(2-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida

En la presente memoria también se describe una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto, como estereoisómero individual o como mezcla de los mismos, según uno cualquiera de los compuestos de Fórmula II, o según una cualquiera de las realizaciones anteriores, o un compuesto de la Tabla 1, opcionalmente en forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente memoria también se describe un compuesto para uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome, donde la enfermedad está asociada a actividades celulares incontroladas, anormales y/o no deseadas, efectuadas directa o indirectamente por PI3K delta, método que comprende administrar a un humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de uno cualquiera de los compuestos de Fórmula II, un compuesto de una cualquiera de las anteriores realizaciones, o un compuesto de la Tabla 1, opcionalmente como sal farmacéuticamente aceptable o como composición farmacéutica del mismo. En otra realización de la realización (V), la enfermedad es cáncer. En otra realización de la realización (V), la enfermedad es cáncer y el compuesto tiene la Fórmula II o es un compuesto de la Tabla 1.

En la presente memoria también se describe un compuesto para uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome, método que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de la Fórmula II, un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, o un compuesto de la Tabla 1, opcionalmente en forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula II, un compuesto de una cualquiera de las anteriores realizaciones, o un compuesto de la Tabla 1, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la enfermedad puede ser cáncer y el compuesto puede ser el compuesto de Fórmula II o un compuesto de la Tabla 1.

Administración general

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PI3K delta según la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otras determinadas realizaciones específicas, la administración es mediante ruta oral. La administración de los compuestos de la invención, o de sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados o de agentes que tengan una utilidad similar. De esta manera, la administración puede realizarse, por ejemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópicamente, transdérmicamente, intravaginalmente, intravascularmente, intracisternalmente o rectalmente, en formas de dosis sólidas, semi-sólidas, de polvo liofilizado o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina blandas elásticas o duras, polvos, disoluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, específicamente en formas de dosis unitarias adecuadas para una administración individual de dosis precisas.

Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el/un ingrediente activo, y, adicionalmente, pueden incluir vehículos y adyuvantes, etc.

Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante el uso de agentes de absorción retardada, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes y emulsionantes, agentes de tamponado del pH, antioxidantes, y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

La selección de formulación depende de diversos factores, tales como el modo de administración del fármaco (p.ej., para administración oral, formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y de la biodisponibilidad de la sustancia fármaco. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran una baja biodisponibilidad en base al principio de que la biodisponibilidad se puede incrementar aumentando el área superficial, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. n° 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que presenta partículas en el rango de tamaños de 10 a 1.000 nm, en las que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La Patente de EE.UU. n° 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica es pulverizada en nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador superficial, y después se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad marcadamente elevada.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Una ruta específica de administración es la oral, usando un régimen de dosificación diaria conveniente que pueda ajustarse según el grado de gravedad del estado de enfermedad que se va a tratar.

Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosis sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte usual, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) rellenos o expansores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglomerantes, como por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos, y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución, como por ejemplo parafina, (f) acelerantes de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternarios, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerol, e (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosis también pueden comprender agentes tamponantes.

Las formas de dosis sólidas descritas anteriormente pueden prepararse con recubrimientos y envoltorios, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes calmantes, y también puede de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos de una determinada parte del tracto intestinal de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse son sustancias poliméricas y

ceras. Los compuestos activos también pueden presentarse en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosis líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de dosis se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto(s) de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y adyuvantes farmacéuticos adicionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, salino, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes de solubilización y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol de isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán; o mezclas de dichas sustancias, y similares, para formar de este modo una disolución o una suspensión.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonina, agar-agar y tragacanto, o mezclas de dichas sustancias, y similares.

Las composiciones para administraciones rectales son, por ejemplo, supositorios que pueden prepararse mezclando compuestos de la presente invención con, por ejemplo, excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura corporal, y por tanto se funden cuando entran en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo.

Las formas de dosis para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, polvos, spray e inhaladores. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y con cualesquier conservantes, tamponantes o propelentes, según sea requerido. También se contemplan dentro del alcance de esta invención las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos y disoluciones oculares.

Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

De forma general, dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán entre aproximadamente 1% y aproximadamente 99% en peso de un compuesto(s) de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y entre 99% y 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición estará entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de un compuesto(s) de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosis son conocidos, o serán evidentes, por los especialistas de esta técnica; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición a administrar, en cualquier caso, contendrá una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un estado de enfermedad en concordancia con el contenido de esta invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva que variará dependiendo de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y el tiempo de acción del compuesto, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, modo y calendario de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de los estados de enfermedad particulares, y la terapia a la que esté sometido el hospedante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente en niveles de dosis en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg al día. Para un humano adulto normal, que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, un ejemplo de dosis estaría en el rango de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día. La dosis específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de una serie de factores que incluyen los requisitos del paciente, la gravedad de la condición que esté siendo tratada, y la actividad farmacológica del compuesto que esté siendo usado. La determinación de las dosis óptimas para un paciente particular es algo bien conocido por los especialistas en la técnica.

Si se formula como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito anteriormente y los demás agente(s) farmacéuticamente activo(s) dentro de su rango de dosis aprobado. Los compuestos de la presente invención alternativamente pueden usarse secuencialmente con agente(s) farmacéuticamente aceptable(s) conocido(s) cuando una formulación de combinación sea inapropiada.

Utilidad

Los compuestos de la invención presentan actividad para PI3K-delta. Los compuestos de esta invención han sido evaluados usando los ensayos descritos en los Ejemplos Biológicos y se ha determinado que son inhibidores de PI3K-delta. En la técnica se conocen ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad de PI3K delta y su inhibición por acción de compuestos. Para más detalles sobre un ensayo *in vitro* de medida de PI3K delta, ver los Ejemplos

Biológicos de la presente memoria. En la técnica se conocen ensayos basados en células para determinar la eficacia *in vitro* del tratamiento de cáncer. Adicionalmente, en los Ejemplos Biológicos proporcionados en la presente memoria se describen ensayos. Los modelos *in vivo* adecuados para cáncer son conocidos por los especialistas en la técnica. Para más detalles de modelos *in vivo* para adenocarcinoma de próstata, glioblastoma, carcinoma pulmonar y melanoma, ver los Ejemplos Biológicos descritos en la presente memoria. Siguiendo los ejemplos descritos en la presente memoria, así como los descritos en la técnica, una persona especialista en la técnica puede determinar la actividad de un compuesto de esta invención.

Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar enfermedades, que incluyen trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias y cánceres, que se enumeran a continuación.

- 10 **Cánceres:** Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de célula escamosa, de célula pequeña no diferenciada, de célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hanlartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas
15 (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma, intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [neplroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma),
20 testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcom, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula reticular), mieloma múltiple, cordoma tumoral de célula gigante maligna,
25 osteocronfronoma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de célula gigante; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de célula granulosa-tecal, tumores de célula de SertoliLeydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de célula clara, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botriode (rabdomiosarcoma embrional), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico:
30 sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, nevus displásicos de verruga, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; y Glándulas adrenales: neuroblastoma.
- 40 **Enfermedades autoinmunes:** Tiroiditis de Hashimoto, lupus sistémico eritematoso (LSE), síndrome de Goodpasture, pénfigo, enfermedades autoinmunes de receptor, enfermedad de Basedow (enfermedad de Graves), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, encefalomielitis autoinmune, reumatismo, artritis reumatoide, escleroderma, enfermedad de tejido conectivo mixto, polimiositis, anemia perniciosa, enfermedad de Addison idiopática, algunos tipos de infertilidad, glomerulonefritis, pénfigo bulloso, síndrome de Sjogren, algunos
45 tipos de diabetes, resistencia a agentes adrenérgicos, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, fallo endocrino, vitiligo, angiitis, síndrome post-cirugía cardíaca, urticaria, dermatitis atópica y esclerosis múltiple, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), alopecia autoinmune; anemia perniciosa; vitiligo; hipopituitarismo autoinmune, y síndrome de Guillain-Barre.
- 50 **Enfermedades inflamatorias:** asma, rinitis alérgica, soriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, artritis soriática u osteoartritis, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias cutáneas, escleracirma, micosis fungoides, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de sufrimiento respiratorio agudo y lesión por isquemia/reperfusión), dermatomiositis, alopecia greata, dermatitis actínica crónica, eczema, enfermedad de Behcet, Pustulosis palmoplantis, Pyoderma gangrenum, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica y morfea.
- 55 Por tanto, en la presente memoria se describe un método para inhibir PI3K delta que comprende poner en contacto la PI3K delta con una cantidad efectiva de un compuesto como el descrito en la presente memoria.

También se describe un método para tratar una enfermedad modulada por PI3K delta que comprende la administración a un mamífero que necesite dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el descrito en la presente memoria.

También se describe un método para tratar la enfermedad de cáncer mediada por PI3K delta que comprende la administración a un mamífero que necesite dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las reivindicaciones 1-20.

- 5 Los compuestos de la invención también son útiles como inhibidores de PI3K delta *in vivo* para estudiar el papel *in vivo* de la PI3K delta en los procesos biológicos, que incluyen las enfermedades descritas en la presente memoria. También se describe en la presente memoria un método para inhibir la PI3K delta *in vivo*, que comprende administrar un compuesto o composición de la invención a un mamífero.

Síntesis general

- 10 Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos sintéticos descritos a continuación. Los materiales y reactivos de partida usados para preparar estos compuestos se encuentran disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o son preparados mediante métodos conocidos por los especialistas en la técnica siguiendo procedimientos establecidos en referencias tales como "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", volúmenes 1-5 y los Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); "Organic Reactions", volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), "March's Advanced Organic Chemistry", (John Wiley and Sons, 4ª Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden realizar diversas modificaciones en dichos esquemas, y serán sugeridas por el especialista en la técnica en referencia a esta descripción. Los materiales de partida y los intermedios de reacción pueden aislarse y purificarse si se desea empleando técnicas convencionales, que incluyen, aunque sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse empleando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

- 20 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica y en un rango de temperaturas de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más específicamente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y más específicamente a aproximadamente temperatura ambiente, p.ej., aproximadamente 20°C. A menos que se fije de otro modo (como en el caso de una hidrogenación), todas las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno.

- 25 Los profármacos se pueden preparar mediante técnicas conocidas por el especialista en la técnica. Estas técnicas generalmente modifican grupos funcionales apropiados de un compuesto dado. Dichos grupos funcionales modificados regeneran los grupos funcionales originales mediante manipulación rutinaria o *in vivo*. Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo a métodos convencionales. Se pueden encontrar una profunda discusión sobre profármacos en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

- 30 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden presentar átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternario en su estructura. Los compuestos de la invención que pueden prepararse a través de las síntesis descritas en la presente memoria pueden existir como estereoisómeros individuales, como racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Todos dichos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos, y los isómeros geométricos entran dentro del alcance de esta invención.

- 35 Algunos de los compuestos de la invención contienen una cetona -C(O)CF₃ activa y pueden existir parcial o totalmente como la forma -C(OH₂)CF₃. Independientemente de si el compuesto es dibujado como la forma -C(O)CF₃ o la forma -C(OH₂)CF₃, ambas están incluidas dentro del alcance de la invención. Aunque un compuesto individual se puede dibujar como la forma -C(O)CF₃, el especialista en la técnica entenderá que el compuesto puede existir parcial o totalmente como la forma -C(OH₂)CF₃, y que la proporción de las dos formas puede variar dependiendo del compuesto y de las condiciones en las que se encuentra.

- 40 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando hay presente una cetona o un aldehído, la molécula puede existir en la forma enólica; cuando hay presente una amida, la molécula puede existir como el ácido imídico; y cuando hay presente una enamina, la molécula puede existir como una imina. Todos estos tautómeros entran dentro del alcance de la invención. Independientemente de la estructura y de la terminología usada, se incluyen todos los tautómeros dentro del alcance de la invención. Se describen adicionalmente derivados de N-óxido y derivados protegidos de compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando los compuestos de la invención contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno puede convertirse en un N-óxido mediante métodos bien conocidos en la técnica. Cuando los compuestos de la invención contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contenga átomo(s) de nitrógeno, dichos grupos pueden protegerse con un "grupo protector" adecuado. Se puede encontrar una lista exhaustiva de grupo protectores adecuados en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991. Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

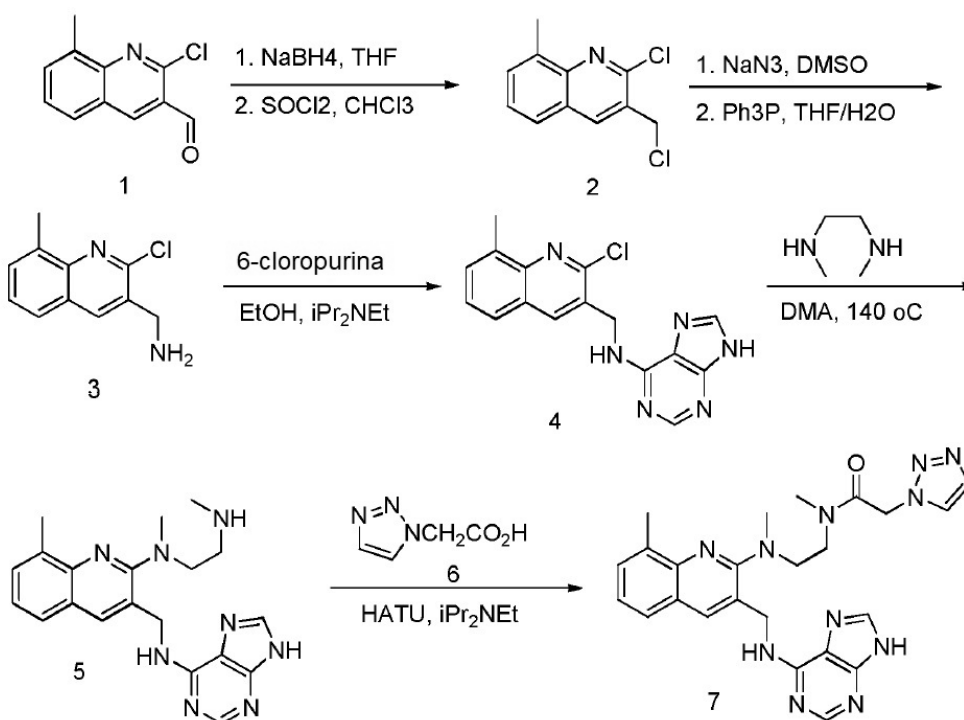
Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros individuales a partir de mezclas racémicas o de mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar isómeros (R)- y (S)- activos ópticamente usando sintonas quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R- y S-) se pueden resolver mediante métodos conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo mediante: la formación de sales o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; vía formación de derivados diastereoisoméricos con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguida de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o mediante cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Cabe destacar que cuando un enantiómero deseado es convertido en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, puede requerirse una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, se puede sintetizar un enantiómero específico mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes activos ópticamente, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero particular, el enantiómero de componente principal puede ser enriquecido adicionalmente (con la correspondiente pérdida de rendimiento) mediante recrystalización.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada y solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la presente invención.

La química para la preparación de los compuestos de esta invención es conocida por los especialistas en la técnica. De hecho, puede existir más de un proceso para preparar los compuestos de la invención. Los siguientes ejemplos ilustran compuestos de la invención y compuestos de referencia. Solo los ejemplos relacionados con compuestos de la tabla 1 corresponden a la invención.

Ejemplos sintéticos

***N*-(2-((3-(9*H*-Purin-6-ilamino)metil)-8-metilquinolin-2-il)(metilamino)etil)-*N*-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (7)**



2-Cloro-3-(clorometil)-8-metilquinolina (2)

A una disolución agitada de 2-cloro-8-metilquinolina-3-carboxaldehído (1, 7,59 g, 36,9 mmol) en THF (150 mL) se añadió NaBH₄ (1,40 g, 37,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con una disolución saturada de NaHCO₃ (ac., 200 mL). Los precipitados fueron recogidos mediante filtración, lavados con H₂O y secados a alto vacío para proporcionar el alcohol (7,47 g, 97%) en forma de sólido blanco. MS (EI) para C₁₁H₁₀ClNO, experimental 208 (MH⁺).

A una suspensión agitada del alcohol obtenido anteriormente (7,47 g, 36,0 mmol) en CHCl_3 (150 mL) se añadió SOCl_2 (13,1 mL, 180 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se detuvo con cuidado mediante la adición de H_2O (10 mL), se diluyó con una disolución saturada de NaHCO_3 (ac., 200 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-3-(clorometil)-8-metilquinolina (**2**, 8,01 g, 98%) en forma de un aceite incoloro. MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$, experimental 226 (MH^+).

1 (2-Cloro-8-metilquinolina-3-il)metanamina (3)

A una disolución agitada de **2** (8,01 g, 35,4 mmol) en DMSO (150 mL) se añadió NaN_3 (4,61 g, 70,9 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó a rt durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL)/ H_2O (200 mL). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar lugar a la azida (7,66 g, 32,9 mmol). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_4$, experimental 233 (MH^+).

A una disolución agitada de la azida en THF (150 mL)/ H_2O (20 mL) se añadió Ph_3P (12,9 g, 49,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 4 h, momento en el cual se diluyó con HCl 1N (150 mL)/ CH_2Cl_2 (300 mL). La capa acuosa separada se lavó con CH_2Cl_2 (100 mL) y se alcalinizó con NaOH 1N hasta $\text{pH} > 10$. El producto **3** precipitado (5,12 g) se recogió por filtración, se lavó con H_2O , y se secó en condiciones de alto vacío. Los filtrados se extrajeron con CH_2Cl_2 (3X100 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar una alícuota adicional del producto (0,77 g). El rendimiento combinado fue del 87% (5,89 g). MS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$, experimental 207 (MH^+).

N-((2-Cloro-8-metilquinolin-3-il)metil)-9H-purin-6-amina (4)

Una mezcla de **3** (620 mg, 3,00 mmol), 6-cloropurina (487 mg, 3,15 mmol) y la base de Hunig (0,627 mL, 3,60 mmol) se agitó 1 h a 80°C en EtOH (30 mL). El precipitado se filtró y el sólido se lavó con agua y EtOH para proporcionar **4** (726 mg, 75%) MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_6$, experimental 325 (MH^+).

N¹-(3-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-8-metilquinolin-2-il)-N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (5)

Una mezcla de **4** (187 mg, 0,58 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,624 mL, 5,8 mmol) en DMA (1,5 mL) se agitó a 140°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para proporcionar **5** (165 mg, 76%). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_8$, experimental 377 (MH^+).

N-(2-((3-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-8-metilquinolin-2-il)(metilamino)etil)-N-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (7)

A una mezcla agitada de **5** (65 mg, 0,173 mmol), 1-1,2,3-triazolacético (**6**, 22 mg, 0,173 mmol), y base de Hunig (0,091 mL, 0,522 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (66 mg, 0,174 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla sin purificar se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar **7** (39 mg, 46%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 13,0 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,19 (q, 1H), 5,51-5,43 (2s, 2H), 4,86-4,83 (m, 2H), 3,81-3,52 (m, 4H), 3,13-3,12 (2s, 3H), 3,04-2,97 (2s, 3H), 2,64-2,63 (2s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}$, experimental 486 (MH^+).

De un modo similar, se prepararon los siguientes compuestos:

N,8-dimetil-N-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3-[(9H-purin-6-iltio)metil]quinolin-2-amina (COMP. 1);

3-[(6-amino-9H-purin-il)metil]-N,8-dimetil-N-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]quinolin-2-amina (COMP. 2);

3-[(6-amino-9H-purin-il)metil]-N,8-dimetil-N-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]quinolin-2-amina (COMP. 3);

3-[(6-amino-9H-purin-il)metil]-N,8-dimetil-N-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]quinolin-2-amina (COMP. 4);

N-[[2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina (COMP. 5);

N-[[8-metil-2-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 12);

9-[[8-metil-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 13);

9-[[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-8-metilquinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 14);

N-[[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-8-metilquinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 19);

N,8-dimetil-N-[2-(metiloxi)etil]-3-[(9H-purin-6-ilamino)metil]quinolin-2-amina (COMP. 25);

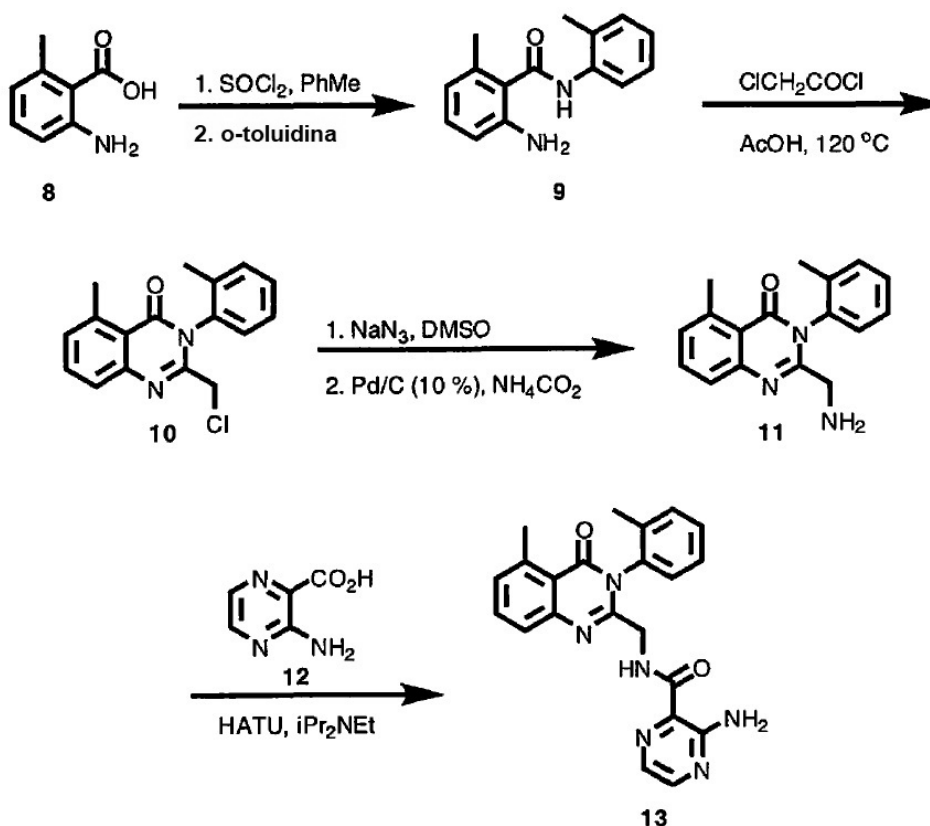
N-butil-N,8-dimetil-3-[(9H-purin-6-ilamino)metil]quinolin-2-amina (COMP. 26);

N-[[8-metil-2-piperidin-1-ilquinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 27);

- N-{2-[[3-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-8-metilquinolin-2-il](metil)amino]etil}-N-metil-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida (COMP. 28);
- N,8-dimetil-N-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-3-[(9H-purin-6-ilamino)metil]quinolin-2-amina (COMP. 32);
- N,8-dimetil-N-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3-[(9H-purin-6-ilamino)metil]quinolin-2-amina (COMP. 33);
- 5 N-{2-[[3-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-8-metilquinolin-2-il](metil)amino]etil}-N-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (COMP. 34);
- N,N'-dimetil-N-{8-metil-3-[(9H-purin-6-ilamino)metil]quinolin-2-il}etano-1,2-diamina (COMP. 36);
- N-[(8-metil-2-piperazin-1-il)quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 37);
- N,8-dimetil-N-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-3-[(9H-purin-6-ilamino)metil]quinolin-2-amina (COMP. 38);
- 10 3-iodo-1-{1-[3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (COMP. 117);
- 3-iodo-1-{5-metil-3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (COMP. 119);
- 9-{3-(2-metilfenil)naftalen-2-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 120);
- 3-iodo-1-{8-metil-2-(2-metilfenil)quinolin-3-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (COMP. 134);
- 3-iodo-N-{8-metil-2-(2-metilfenil)quinolin-3-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (COMP. 135);
- 15 3-bromo-N-{3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (COMP. 141);
- N-{2-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilquinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 143);
- N-{2-(4-etilpiperazin-1-il)-8-metilquinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 144);
- 3-iodo-1-{3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (COMP. 145);
- N-{8-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 146);
- 20 N-{3-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-8-metilquinolin-2-il}-N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (COMP. 149);
- 9-{8-metil-2-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)quinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 150);
- N-{1-[2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]etil}-9H-purin-6-amina (COMP. 152);
- N-{3-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-8-metilquinolin-2-il}metanosulfonamida (COMP. 153);
- N-{2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 154);
- 25 N-{3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 155);
- N-{3-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-8-metilquinolin-2-il}bencenosulfonamida (COMP. 156);
- 2-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-3-(2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (COMP. 162);
- 3-(2-metilfenil)-2-[(7H-purin-6-iltio)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (COMP. 163);
- 3-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-8-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolin-2-amina (COMP. 164);
- 30 3-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-8-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-2-amina (COMP. 165);
- 9-{2-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilquinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 166);
- 3-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-8-metil-N-[2-(metiloxi)etil]quinolin-2-amina (COMP. 167);
- 9-{4-metil-3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 168);
- 7-{4-metil-3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}-7H-purin-6-amina (COMP. 169);
- 35 9-{8-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)quinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 170);
- 9-{8-metil-2-pirrolidin-1-ilquinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 171);
- 9-{8-metil-2-piperazin-1-ilquinolin-3-il]metil}-9H-purin-6-amina (COMP. 172);

- 9-[[8-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 173);
 9-[[8-metil-2-morfolin-4-ilquinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 177);
 7-[[3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil]-7H-purin-6-amina (COMP. 178);
 9-[[3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 179);
 5 9-[[2-(2,3-dimetilfenil)-8-metilquinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 180);
 9-[[2-(2,5-dimetilfenil)-8-metilquinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 181);
 9-[[8-metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 182);
 9-[[8-metil-2-(3-(2-metilfenil)quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 183);
 9-[[8-metil-2-(3-([2-(metiloxi)etil]oxi)fenil)quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 184);
 10 9-[[8-metil-2-[3-(metiloxi)fenil]quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 185);
 9-[[2-(2-etiloxi)fenil]-8-metilquinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 186);
 9-[[2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 187);
 8-metil-2-(2-metilfenil)-3-[(9H-purin-6-iltio)metil]quinolina (COMP. 188);
 9-[[8-metil-2-(2-metilfenil)quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 189);
 15 9-[[3-(2-metilfenil)quinoxalin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 190); y
 9-[[2-(2-metilfenil)quinolin-3-il]metil]-9H-purin-6-amina (COMP. 191).

3-Amino-N-[[5-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]metil]pirazina-2-carboxamida (13)



2-Amino-6-metil-N-o-tolilbenzamida 2-amino-6-metilbenzoato (9)

- 20 Se añadió cloruro de tionilo (20,0 mL, 274 mmol) y ácido 2-amino-6-metilbenzoico (8, 10,0 g, 66,2 mmol) a tolueno (100 mL) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1 h y después se concentró. El cloruro de ácido sin purificar se

disolvió en THF (100 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente o-toluidina (21 mL, 196 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y el producto se formó y precipitó a lo largo de 2 h. A continuación la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de K₂CO₃ (10% en agua), se extrajo con EtOAc, se diluyó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se recrystalizó en DCM/hexanos para proporcionar **9** (14,7 g, 92% en las dos etapas) en forma de sólido blanquecino.

2-(Clorometil)-5-metil-3-o-tolilquinazolin-4(3H)-ona (**10**)

Al compuesto **9** (13,7 g, 57,0 mmol) en AcOH (50 mL) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (13,6 mL, 171 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C. Después de 15 minutos la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con H₂O (2X), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía en columna flash (de hexanos a hexanos/EtOAc 3:1) seguida de trituración en EtOAc proporcionó el compuesto **10** (5,13 g, 26%) en forma de sólido incoloro.

2-(Aminometil)-5-metil-3-o-tolilquinazolin-4(3H)-ona (**11**)

Al compuesto **10** (1,00 g, 3,36 mmol) en DMF (10 mL) se añadió azida sódica (0,436 g, 6,71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción sin purificar se diluyó entonces con metanol (20 mL) y formiato de amonio (1,0 g, 16 mmol) seguido de la adición de Pd/C (10%, 200 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos, momento en el cual se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto **11** sin purificar obtenido de este modo se llevó a purificación adicional.

3-Amino-N-[[5-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]metil]pirazina-2-carboxamida (**13**)

Ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico (**12**, 39,0 mg, 0,280 mmol), base de Hunig (0,1 mL, 0,6 mmol) y HATU (108 mg, 0,280 mmol) se disolvieron en DMF (0,5 mL) y se añadió el producto **11** sin purificar obtenido anteriormente (39,0 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **13** (39,9 mg, 71%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,07 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 – 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,38 (m, 5H), 7,34 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (EI) para C₂₂H₂₀N₆O₂, experimental 401 (MH⁺).

De un modo similar, se prepararon los siguientes compuestos:

1-[2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]metanamina (COMP. 6);

3-([2-cloro-4-(metiloxi)fenil]oxi)metil-2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina (COMP. 7);

3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina (COMP. 8);

N-[[2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]metil]-3,5-bis(metiloxi)anilina (COMP. 9);

N-[[2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]metil]-3,4-bis(metiloxi)anilina (COMP. 10);

N-[[2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]metil]-2-(metiloxi)anilina (COMP. 11);

3-([3,5-bis(metiloxi)fenil]oxi)metil-2-(2-clorofenil)-8-metilquinolina (COMP. 15);

2-(2-clorofenil)-8-metil-3-([4-(metiloxi)fenil]oxi)metilquinolina (COMP. 16);

2-(2-clorofenil)-8-metil-3-(1-[[4-(metiloxi)fenil]oxi]etil)quinolina (COMP. 17);

N-[[2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il]metil]-3-(metiloxi)anilina (COMP. 18);

N,N'-dimetil-N-[8-metil-3-([4-(metiloxi)fenil]amino)metil]quinolin-2-il]etano-1,2-diamina (COMP. 20);

N,N'-dimetil-N-[8-metil-3-(morfolin-4-ilmetil)quinolin-2-il]etano-1,2-diamina (COMP. 21);

N,N'-dimetil-N-[8-metil-3-([3-(metiloxi)fenil]oxi)metil]quinolin-2-il]etano-1,2-diamina (COMP. 22);

N,N'-dimetil-N-[8-metil-3-([4-(metiloxi)fenil]oxi)metil]quinolin-2-il]etano-1,2-diamina (COMP. 23);

N,N'-dimetil-N-[8-metil-3-([3-(metiloxi)fenil]amino)metil]quinolin-2-il]etano-1,2-diamina (COMP. 24);

N-[3-[5-(3-aminopirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metilquinolin-2-il]-N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (COMP. 29);

3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[(1-metilpiperidin-3-il)metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 30);

3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 31);

3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[(1-metilpiperidin-2-il)metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 39);

- N-metil-N'-[(8-metil-2-{metil[2-(metilamino)etil]amino}quinolin-3-il)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida (COMP. 40);
- 3-{[3-(4-acetilpiperazin-1-il)quinoxalin-2-il]amino}benzamida (COMP. 41);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-tetrazol-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 42);
- 5 3-amino-N-[(2-[2-[(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil]amino]etil)(metilamino)-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 43);
- 3-amino-N-[(2-[3-[(2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino)pirrolidin-1-il]-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 44);
- 10 3-amino-N-[(8-metil-2-[3-[(1H-1,2,3-triazol-1-ilacetil)amino]pirrolidin-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 45);
- 3-amino-N-[(2-[bis(piridin-3-ilmetil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 46);
- 3-amino-N-[(2-[bis(piridin-2-ilmetil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 47);
- 3-amino-N-[(5-cloro-3-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]quinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 48);
- 15 3-amino-N-[(8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-pirazol-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 49);
- 3-amino-N-[(2-[3-(hidroxipropil)-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 50);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-(metil{2-[(1H-1,2,3-triazol-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 51);
- 3-amino-N-[(3-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]-5-metilquinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 52);
- 20 3-amino-N-[(2-[4-(1H-benzimidazol-1-ilacetil)-1,4-diazepan-1-il]-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 53);
- 3-amino-N-[(2-[4-(1H-imidazol-1-ilacetil)-1,4-diazepan-1-il]-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 54);
- 25 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)acetil]-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 55);
- 3-amino-N-[(3-[2-[(dimetilamino)carbonil]fenil]quinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 56);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 57);
- 30 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-[(5-metilfuran-2-il)metil]-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 58);
- 3-amino-N-[(3-[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil]quinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 59);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilacetil)-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 60);
- 35 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilacetil)-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 61);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 62);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 63);
- 40 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-(piridin-3-ilmetil)-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 64);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-[4-(piridin-4-ilmetil)-1,4-diazepan-1-il]quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 65);
- 3-amino-N-[(2-[4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1,4-diazepan-1-il]-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 66);

- 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(1-propil-D-prolil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 67);
- 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 68);
- 5 3-amino-N-[(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}quinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 69);
- 3-amino-N-[(3-{2-(morfolin-4-ilmetil)fenil}quinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 70);
- 3-amino-N-[(3-{4-(morfolin-4-ilmetil)fenil}quinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 71);
- 3-amino-N-[(3-{3-(morfolin-4-ilmetil)fenil}quinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 72);
- 10 3-amino-N-[(8-metil-2-[metil(2-{metil[1-(1-metiletil)-D-prolil]amino}etil)amino]quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 73);
- 2-amino-N-[(3-{2-metilfenil}quinolin-2-il)metil]pirimidina-5-carboxamida (COMP. 74);
- 3-amino-N-{1-[3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]etil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 75);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-[metil(2-{metil[2-(metilamino)-2-oxoetil]amino}etil)amino]quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 76);
- 15 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 77);
- 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(pirazin-2-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 78);
- 20 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-4-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 79);
- 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-3-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 80);
- 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-2-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 81);
- 25 3-amino-N-[(8-metil-2-[metil(2-{metil[(4-metilfenil)sulfonil]amino}etil)amino]quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 82);
- 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 83);
- 30 3-amino-N-[(2-{2-[(cianometil)(metil)amino]etil}(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 84);
- 3-amino-N-[(2-{2-[(1H-imidazol-1-ilacetil)(metil)amino]etil}(metil)amino)-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 85);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-[metil(2-{metil[(2-metil-1H-imidazol-1-il)acetil]amino}etil)amino]quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 86);
- 35 3-amino-N-[(8-metil-2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 87);
- 3-amino-N-[(8-metil-2-[metil(2-piridin-2-iletal)amino]quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 88);
- 3-amino-N-[(2-{2-[(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(metil)amino]etil}(metil)amino)-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 89);
- 40 3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(pirazin-2-il)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 90);
- 3-amino-N-[(3-{1,3-tiazol-4-il}quinolin-2-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 91);
- 3-amino-N-[(3-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}quinolin-2-il]metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 92);
- 3-amino-N-[(3-bromoquinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 93);

- 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(2H-1,2,3-triazol-2-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 94);
- 3-amino-N-([8-metil-2-([piridin-3-ilmetil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 95);
- 3-amino-N-([8-metil-2-([2-piridin-2-iletil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 96);
- 5 3-amino-N-([8-metil-2-([2-piridin-3-iletil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 97);
- 3-amino-N-([8-metil-2-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 98);
- 3-amino-N-([8-metil-2-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 99);
- 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-1,2,3-triazol-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 100);
- 10 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 101);
- 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(D-prolil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 102);
- 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(L-prolil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 103);
- 15 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-(metiloxi)etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 104);
- 3-amino-N-([3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}-5-morfolin-4-ilpirazina-2-carboxamida (COMP. 105);
- 3-amino-5-(metiloxi)-N-([3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 106);
- 3-amino-5-cloro-N-([3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 107);
- 4-amino-N-([3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}pirimidina-5-carboxamida (COMP. 108);
- 20 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(pirrolidin-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 109);
- 3-amino-N-([8-metil-2-[metil(2-{metil[1-metil-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 110);
- 3-amino-N-([2-(1H-imidazol-1-il)-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 111);
- 25 3-amino-N-([2-(1H-benzimidazol-1-il)-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 112);
- 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(1-metil-L-prolil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 113);
- 3-amino-N-([2-([2-([N,N-dimetilglicil)(metil)amino]etil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 114);
- 30 3-amino-N-([2-([2-[glicil(metil)amino]etil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 115);
- 3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(N-metilglicil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 116);
- 3-amino-N-([5-metil-3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 118);
- 3-amino-N-([2-([2-(2-idroxi)etil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 121);
- 35 3-amino-N-([8-metil-2-([2-(metilamino)etil]oxi)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 122);
- 3-amino-N-([2-([2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 123);
- N-([2-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilquinolin-3-il]metil}-3-aminopirazina-2-carboxamida (COMP. 124);
- 3-amino-N-([2-([2-(2-idroxi)etil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 125);
- 40 1,1-dimetiletil 1-[3-([3-aminopirazin-2-il]carbonil)amino]metil-8-metilquinolin-2-il]piperidin-4-il]metilcarbamato (COMP. 126);
- 3-amino-N-([2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida (COMP. 127);

- 3-amino-N-[(2-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino)-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 128);
 3-amino-N-[(2-[(2-(dimetilamino)etil]amino)-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 129);
 2-amino-N-[(8-metil-2-{metil[2-(metilamino)etil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 130);
 3-amino-N-[(8-metil-2-piperazin-1-ilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 131);
- 5 N~5~-{[3-(2-metilfenil)quinolin-2-il]metil}pirimidina-4,5-diamina (COMP. 132);
 3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[3-(metilamino)propil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 133);
 3-amino-N-[(2-[(3-[(N,N-dimetilglicil)(metil)amino]propil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 136);
 3-amino-N-[(2-[4-(N,N-dimetilglicil)-1,4-diazepan-1-il]-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 137);
- 10 3-amino-N-[(2-[(3-(dimetilamino)propil]amino)-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 138);
 3-amino-N-[(2-[1,4-diazepan-1-il]-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 139);
 3-amino-N-[(8-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 140);
 3-amino-N-[(3-(2-metilfenil)quinolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 142);
 3-amino-N-[(8-metil-2-piperidin-1-ilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 147);
- 15 3-amino-N-[(2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 148);
 N-[(5-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil]-3-morfolin-4-ilpirazina-2-carboxamida (COMP. 151);
 2-(2-aminoetil)-5-metil-3-(2-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (COMP. 157);
 3-[(3,5-bis(metiloxi)fenil)metil]oxi)-8-metil-2-(2-metilfenil)quinolina (COMP. 158);
 3-cloro-N-[(5-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 159);
- 20 3-amino-6-bromo-N-[(5-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil]pirazina-2-carboxamida (COMP. 160);
 3-amino-N-[(5-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil]piridina-2-carboxamida (COMP. 161);
 2-amino-N-[(5-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil]piridina-4-carboxamida (COMP. 174); y
 2-amino-N-[(5-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil]piridina-3-carboxamida (COMP. 176).

25 Ejemplos biológicos

Ejemplo 1. Ensayos bioquímicos

- Se investigó la actividad de quinasa y la inhibición de compuesto usando uno o más de los formatos de ensayo descritos a continuación. Las concentraciones de ATP usadas en los diversos ensayos fueron aproximadamente iguales o inferiores a las K_M correspondientes a cada una de las respectivas quinasas. Se llevaron a cabo experimentos de dosis-respuesta usando un esquema de dilución intra-placa con 10 concentraciones diferentes de inhibidor en una placa de microtitulación de 384 pocillos. Se calcularon los valores de IC_{50} mediante análisis de regresión no lineal usando la ecuación de cuatro parámetros presentada a continuación:

$$\text{Ecuación 1; } Y = \min + (\max - \min) / (1 + (X / IC_{50})^N)$$

- en donde Y es la señal observada, X es la concentración de inhibidor, min es la señal de ruido de fondo en ausencia de enzima (0% de actividad enzimática), max es la señal en ausencia de inhibidor (100% de actividad enzimática), IC_{50} es la concentración de inhibidor para una inhibición enzimática del 50% y N representa la pendiente de Hill empírica como medida de la cooperatividad. Típicamente, N debería aproximarse a la unidad. El ajuste de la curva se llevó a cabo usando XLFit o ActivityBase.

Protocolo de ensayo de quimioluminiscencia acoplado a luciferasa

- 40 La actividad de quinasa se mide como el porcentaje de ATP consumido tras la reacción de quinasa usando quimioluminiscencia acoplada a luciferasa-luciferina. Las reacciones se llevaron a cabo en placas de microtitulación de unión a medio blanco de 384 o 1536 pocillos (Greiner). Las reacciones de quinasa se iniciaron combinando los compuestos de ensayos, quinasa y ATP en un volumen de 20 μL (volumen de 6 μL para la placa de 1536 pocillos). La

mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la reacción de quinasas, se añadió una alícuota de 20 µL (o 3 µL para la placa de 1536 pocillos) de KinaseGlo (Promega) y se midió la señal de quimioluminiscencia usando un lector de placas EnVision (Perkin Elmer). El consumo total de ATP se limitó al 25-60% y los valores de IC₅₀ se correlacionan bien con los determinados mediante ensayos radiométricos.

- 5 Las actividades de PI3K delta de los compuestos de Fórmula I se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad de PI3K Delta de los compuestos de Fórmula I

A 0 < Actividad de PI3K Delta < 50 nM

B 50 < Actividad de PI3K Delta < 250 nM

C 250 < Actividad de PI3K Delta < 500 nM

D 500 < Actividad de PI3K Delta < 1500 nM

10

Compuesto	Actividad IC50	Compuesto	Actividad IC50
1	B	35	A
2	A	36	A
3	A	37	A
4	A	38	A
5	D	39	A
6	D	40	B
7	D	41	B
8	D	42	A
9	D	43	A
10	D	44	D
11	D	45	D
12	A	46	C
13	D	47	D
14	D	48	A
15	D	49	A
16	D	50	D
17	D	51	B
18	D	52	A
19	D	53	D
20	D	54	D
21	D	55	D
22	D	56	C
23	D	57	D
24	D	58	D
25	A	59	B

Compuesto	Actividad IC50
26	B
27	B
28	A
29	D
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
69	C
70	C
71	D
72	D
73	A
74	D
75	C
76	B
77	B
78	D
79	B
80	C
81	C
82	D
83	A
84	B
85	A
86	A
87	B
88	D
89	A
90	D
91	D
92	B
93	D

Compuesto	Actividad IC50
60	C
61	D
62	D
63	B
64	C
65	D
66	D
67	A
68	B
104	D
105	D
106	D
107	D
108	D
109	B
110	B
111	C
112	D
113	B
114	B
115	B
116	B
117	A
118	C
119	A
120	D
121	B
122	D
123	C
124	C
125	D
126	D
127	D
128	A

Compuesto	Actividad IC50
94	B
95	D
96	D
97	D
98	B
99	B
100	A
101	B
102	B
103	B
139	C
140	C
141	D
142	D
143	A
144	A
145	A
146	A
147	D
148	B
149	A
150	D
151	D
152	A
153	D
154	A
155	B
156	D
157	D
158	D
159	D
160	D
161	D
162	D

Compuesto	Actividad IC50
129	D
130	C
131	D
132	D
133	B
134	A
135	B
136	A
137	C
138	D
166	B
167	D
168	D
169	D
170	B
171	B
172	B
173	B
174	D
175	A
176	D
177	B
178	B
179	D
180	D
181	B
182	B
183	C
184	C
185	C
186	C
187	B
188	B
189	B

Compuesto	Actividad IC ₅₀
163	D
164	D
165	D

Compuesto	Actividad IC ₅₀
190	D
191	D

Reversibilidad de la inhibición

Se evaluó la reversibilidad de la inhibición enzimática para PI3K delta midiendo la actividad enzimática residual tras dilución de un complejo enzima-inhibidor en condiciones de saturación de ATP. Los complejos de inhibidor se formaron incubando PI3K delta (2 µM) durante 30 minutos a temperatura ambiente. El complejo EI se diluyó a continuación en serie en tampón y se dejó alcanzar el equilibrio. La inhibición cuantitativa (aproximadamente el 75%) del complejo EI se obtiene midiendo la actividad enzimática sin dilución en tampón. A continuación se transfiere una muestra de 5 µL de cada dilución a una placa blanca de unión de medio bajo en volumen de 384 pocillos y entonces se añade una alícuota de 5 µL de sustrato (PIP₂ 40 µM) y ATP 1 mM a la placa. Después de una incubación de la reacción (5-60 minutos) se añade una alícuota de 10 µL de Reactivo nº1 ADP-Glo y se incuba durante 40 minutos. Finalmente, se añaden 10 µL de Reactivo nº2 ADP-Glo a la placa, y después de una incubación de 60 minutos las reacciones son leídas en el lector de microplacas Envision.

Mecanismo de la inhibición de quinasas

Los compuestos de Fórmula I presentados en la Tabla 1 se caracterizan por la reversibilidad de unión, el tipo de inhibición y los valores de K_i. Se llevan a cabo estudios de variación de ATP determinando los valores de IC₅₀ para el compuesto A frente a PI3K delta usando concentraciones crecientes de ATP. Los ensayos se llevan a cabo mezclando 2 µL de PI3K delta con 0,1 µL de compuesto en una placa de unión de medio blanco de bajo volumen de 384 pocillos. Tras una incubación de 15 minutos, se añaden 2 µL de sustrato (PIP₂) y ATP en concentraciones variables (1500, 1000, 500, 250, 1 µM final) a la placa. Después de la incubación de la reacción de quinasas (15-120 minutos) se añaden 4 µL de Reactivo nº1 ADP-Glo (Promega) a toda la placa y se incuba durante 40 minutos. Finalmente, se añaden 8 µL de Reactivo nº2 ADP-Glo a toda la placa y se incuba durante 60 minutos, y a continuación la placa es leída usando un lector de microplacas Envision. Los valores de IC₅₀ resultantes se representan en función de la concentración de ATP, y se deducen los valores de K_i usando la siguiente ecuación.

$$\text{Ecuación 2} \quad \text{IC}_{50} = K_i / K_M [\text{ATP}] + K_i + [E]/2$$

donde [E] representa la concentración de enzima

Determinación del valor de K_M para ATP

El valor de K_M correspondiente a ATP se determina usando el formato de ensayo ADP-GLO descrito anteriormente. La K_M para ATP se deduce variando la concentración de ATP (en el rango de 15 a 1600 µM) para una concentración de PIP₂ fija (50 µM).

Ejemplo 2. Ensayos celulares

Ensayo ELISA de fosforilación de AKT^{T308} endógena en células Raji estimuladas anti-IgM

Se sembraron células Raji (ATCC, CCL-86) con una concentración de 1x10⁶ células/pocillo en placas de 96 pocillos (Corning, Costar 3960) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía FBS al 10% (Desactivado térmicamente, Gibco, 10082), y penicilina/estreptomicina al 1% (Cellgro, 30-002-CI). Se añaden diluciones en serie de los compuestos de ensayo a una concentración final de 0,3% de DMSO (vehículo) a las células y se incuba durante 90 minutos. Las células se estimulan con 0,25 µg/mL de anti-IgM (Southern Biotech, 9023-01) durante 30 minutos. Los pocillos de mínima señal son células tratadas con 0,3% de DMSO sin estimulación de anti-IgM; los pocillos de máxima señal son los de 0,3% de DMSO con estimulación de anti-IgM. Tras la estimulación, las células son centrifugadas a 290 x g durante 4 minutos y lisadas inmediatamente con 120 µL de tampón de lisis frío (Tris-HCl 50 mM, pH 7,6; NaCl 150 mM; 0,1% de Triton X-100; EDTA 1 mM; Cóctel inhibidor de proteasa (Roche, 11697498001) y PhosSTOP (Roche, 04906837001)). Para detectar la fosfo-AKT^{T308} y la AKT total, se usan kits ELISA disponibles comercialmente (Invitrogen, KHO0201 y KHO0101). Se transfieren 100 o 10 µL de lisato celular a placas de fosfo-AKT^{T308} o de AKT total, respectivamente. Se añaden 90 µL adicionales de tampón de lisis a las placas de AKT total. Las placas son incubadas durante una noche a 4°C y lavadas cuatro veces con 200 µL de tampón ish proporcionado por el fabricante (Invitrogen, WB01). Las placas son incubadas con 100 µL de disolución de anticuerpo de detección durante 1,5 h. Las placas son lavadas cuatro veces con 200 µL de tampón ish, a continuación son incubadas durante 1 h con anticuerpo secundario usando el tampón correspondiente. Las placas son lavadas como antes, seguido de la adición de 100 µL/pocillo de disolución de cromógeno estabilizada durante 20 minutos. La reacción se detiene añadiendo 100 µL de disolución de parada. Se mide la absorbancia a la longitud de onda de 450 nm usando un espectrómetro (Molecular

Devices, SpectraMax Plus). Se lleva a cabo una normalización intra-pocillo dividiendo los valores de DO de fosfo-AKT^{T308} entre los valores de DO de AKT total. A continuación se estiman los valores de IC₅₀ comparando los valores de muestras tratadas con el compuesto con los promedios de los pocillos de condición de mínima y máxima señal mencionados anteriormente.

5 Análisis de perfil de transferencia Western de células Raji estimuladas con anti-IgM

Se sembraron 1x10⁷ células Raji (ATCC, CCL-86) en tubos de fondo redondo de 14 mL en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contiene FBS al 10% (desactivado térmicamente, Gibco, 10082), y 1% de penicilina/estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI). Se añaden diluciones en serie del compuesto de ensayo en una concentración final de 0,3% de DMSO (vehículo) y se incuban durante 90 minutos seguido de 0,25 µg/mL de estimulación de anti-IgM (Southern Biotech, 9023-01) durante 30 minutos. Tras la estimulación, las células son centrifugadas a 290 x g durante 4 minutos, lavadas una vez con salino tamponado con fosfato frío (PBS; Cellgro, 21-030-CV) y lisadas inmediatamente con 120 µL de tampón de lisis frío (Tris-HCl 50 mM, pH 7,6; NaCl 150 mM; Triton X-100 al 0,1%; EDTA 1 mM; cóctel inhibidor de proteasa (Roche, 11697498001); y PhosSTOP (Roche, 04906837001)) durante 30 minutos. Los lisatos son recolectados y aclarados mediante centrifugación a 17.800 x g durante 15 minutos. Las concentraciones de proteína se miden mediante el método BCA (Pierce, 23227). Los lisatos se mezclan con tampón de muestra NuPage LDS (Invitrogen, NP0007) y agente reductor (Invitrogen, NP0004), a continuación se calientan a 70°C durante 10 minutos. Se cargan 26 µg de proteína en geles Bis-Tris NuPage al 4-12% (Invitrogen, NP0323). Las proteínas se transfieren a membranas de nitrocelulosa (Invitrogen, LC2001), se bloquean durante 1 h en tampón de bloqueo Odyssey (Li-Cor, 927-40000), y se incuban a 4°C durante una noche con los siguientes anticuerpos diluidos en tampón de bloqueo Odyssey que contiene un 0,1% de Tween-20: Anti-phospho-AKT^{T308} (1:500, Cell Signaling Technology, 2695), Anti-phospho-AKT^{S473} (1:1.000, Cell Signaling Technology, 4060), Anti-AKT (1:2.000, R&D Systems, MAB 2055); Anti-phospho-PRAS40^{T246} (1:500, Cell Signaling Technology, 2640), anti-phospho-GSK3β^{S9} (1:500, Cell Signaling Technology, 9336), Anti-phospho-S6^{S240/244} (1:500, Cell Signaling Technology, 2215), Anti-S6 (1: 1.000, Cell Signaling Technology, 2217), Anti-GAPDH (1:100.000, Advanced Immunochemical Inc., MAB6C5). Las membranas fueron lavadas cuatro veces durante 10 minutos cada vez con tampón TBS-T (Tris-HCl 50 mM, pH 7,2; NaCl 150 mM; Tween-20 al 0,1%) y se trataron con anticuerpos secundarios anti-ratón de cabra IRDye680 (Li-Cor, 926-32220) y anti-conejo de cabra IRDye800 (Li-Cor, 926-32211) en tampón de bloqueo Odyssey que contenía un 0,1% de Tween-20 durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las membranas se lavaron cuatro veces durante 10 minutos cada vez con tampón TBS-T y se lavaron con PBS dos veces. Las membranas se escanean usando el escáner Odyssey (Li-Cor) y se cuantifica la intensidad de señal de cada banda usando ImageQuant (Molecular Devices). Los valores de IC₅₀ se calculan en base a la señal del tratamiento con compuesto en comparación con el control de vehículo (DMSO).

Análisis de transferencia Western de fosforilación de AKT inducida por anti-IgM en linfocitos B sanguíneos periféricos humanos

Se sembraron linfocitos B primarios humanos (células B, AllCells, PB010) a 6x10⁵ células/pocillo en placas agrupadas de 48 pocillos (Nunc 150687) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía un 10% de FBS (desactivado térmicamente, Gibco, 10082), 1% de penicilina/estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI), 1% de L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI) y β-mercaptoetanol 50 µM (Gibco, 21985-023). Se añaden diluciones en serie del compuesto de ensayo en una concentración final de 0,3% de DMSO (vehículo) a las células y se incuban durante 2 h seguido de estimulación con 10 µg/mL de anti-IgM (Southern Biotech, 9023-01) durante 5 minutos. Tras la estimulación, las células son centrifugadas a 290 x g durante 4 minutos, se lavan una vez con salino tamponado con fosfato frío (PBS; Cellgro, 21-030-CV) y se lisan inmediatamente con 40 µL de tampón de lisis frío (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, SDS al 0,1%, desoxicolato sódico al 0,5%, EDTA 1 mM, NaF 50 mM, pirofosfato sódico 1 mM, ortovanadato sódico 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 2 mM, 10 µg/mL de aprotinina, 5 µg/mL de leupeptina y 5 µg/mL de pepstatina A) durante 30 minutos. Los lisatos se recolectan y se clarifican mediante centrifugación a 17.800 x g durante 15 minutos. Los lisatos se mezclan con tampón de muestra NuPage LDS (Invitrogen NP0007) y agente reductor (Invitrogen, NP0004), a continuación se calientan a 70°C durante 10 minutos. La muestra se carga en geles Bis-Tris NuPage al 4-12% (Invitrogen, NP0323). Las proteínas se transfieren a membranas de celulosa (Invitrogen, LC2001), se bloquean durante 1 h en tampón de bloqueo Odyssey (Li-Cor, 927-40000), y se incubaron a 4°C durante una noche con los siguientes anticuerpo diluidos en tampón de bloqueo Odyssey: Anti-phospho-AKT^{T308} (1:200, Cell Signaling Technology, 2695), Anti-phospho-AKT^{S473} (1:200, Cell Signaling Technology, 4060), Anti-AKT (1:1.000, R&D Systems, MAB 2055); y Anti-GAPDH (1:100.000, Advanced Immunochemical Inc., MAB6C5). Las membranas se lavaron cuatro veces durante 10 minutos cada vez con tampón TBS-T (Tris-HCl 50 mM, pH 7,2; NaCl 150 mM, 0,1% de Tween-20) y se tiñeron con anticuerpos secundarios anti-ratón de cabra IRDye680 (Li-Cor, 926-32220) y anti-conejo de cabra IRDye800 (Li-Cor, 926-32211) en tampón de bloqueo Odyssey que contenía 0,1% de Tween-20 durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las membranas se lavan cuatro veces durante 10 minutos cada vez con tampón TBS-T y se lavan con PBS dos veces. Las membranas se escanean usando el escáner Odyssey (Li-Cor) y se cuantifica la intensidad de señal de cada banda usando ImageQuant (Molecular Devices). Los valores de IC₅₀ se calculan en base a la señal del tratamiento con compuesto en comparación con el control de vehículo (DMSO).

Ensayo de liberación de citocina TNF-alfa de células Raji estimuladas con anti-IgM

Se siembran células Raji (ATCC, CCL-86) con una concentración de 2x10⁵ células/pocillo en placas de fondo redondo de agrupación de cultivo celular de 96 pocillos (Corning, Costar 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que

contenía FBS al 10% (Desactivado térmicamente, Gibco, 10082) con penicilina/estreptomicina al 1% (Cellgro, 30-002-CI). Las células son tratadas con los compuestos diluidos en serie durante 2 h a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂. Las células se estimulan con 1 µg/mL de anticuerpo anti-IgM (Southern Biotech, 9023-01) durante 4 h. Los pocillos de mínima señal son tratados con PI-103 disponible comercialmente (CAS 371935-74-9) y los pocillos de máxima señal son los de 0,3% de DMSO, ambos estimulados con anti-IgM. También se incluyen como control negativo las células no estimuladas. Después del tratamiento, los sobrenadantes del cultivo se filtran usando placas de filtro de PVDF de 96 pocillos de 0,2 µm (Corning, Costar 3504). El medio acondicionado filtrado se añade a las placas MSD (K151BHB-2) y se incuba durante 3 h a temperatura ambiente con agitación en un sistema de agitación (600 rpm). Las placas se lavan tres veces con salino tamponado con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contiene Tween-20 al 0,05% (Bio-Rad, 161-0781). Se añade a cada pocillo disolución de anticuerpo de detección (Meso Scale Discovery, K151BHB-2) y se incuba durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación las placas se lavan tres veces con salino tamponado con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contiene 0,05% de Tween-20 (Bio-Rad, 161-0781). Se añade tampón de lectura T (Meso Scale Discovery, K151BHB-2) a cada pocillo, y a continuación se analizan las placas en el equipo MSD SECTOR Imager. Se calculan los valores de IC₅₀ en base a la señal de células con tratamiento de compuesto en comparación con aquella correspondiente a los pocillos de máxima y mínima señal.

Ensayo de liberación de citocina de linfocitos B de sangre periférica humana estimulados con anti-IgM

Se siembran células B sanguíneas periféricas primarias humanas (seleccionadas negativamente, CD19⁺, AllCells, PB010) a una concentración de 1X10⁵ células/pocillo en placas microtitulación de agrupaciones de 96 pocillos (Costar, 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía un 10% de FBS (desactivado térmicamente, Gibco, 10082), 1% de penicilina/estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI), 1% de L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI), y β-mercaptoetanol 50 µM (Gibco, 21985-023). Se añaden diluciones en serie de compuesto en una concentración final de DMSO al 0,3% (vehículo) a las células y se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 2 h. Se usan pocillos duplicados para cada concentración de compuesto. Los pocillos de señal mínima recibieron PI-103 30 µM, un inhibidor pan-PI3K. Las células de todos los pocillos son estimuladas entonces con anti-IgM (Jackson ImmunoResearch, 109-006-129) durante otras 4 h adicionales a 37°C, 5% de CO₂. Las células son transferidas entonces a placas de filtración de 96 pocillos (Corning Costar, 3504), y los sobrenadantes se recolectan mediante filtración a vacío. Los sobrenadantes se congelan a -80°C hasta el momento del ensayo. Según las instrucciones del fabricante, se evalúan los sobrenadantes para determinar los niveles de citocina usando el Kit de cultivo de tejidos Human Pro-inflammatory 9-Plex (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1β, IL-10, IL-12 p70, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa; Meso Scale Discovery, K15007B-1). Resumidamente, se añaden los sobrenadantes sobre placas de ensayo pre-bloqueadas y se incuban a temperatura ambiente durante 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. A continuación se añaden anticuerpos de detección a los sobrenadantes y se incuban a temperatura ambiente durante otras 2 h adicionales con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavan tres veces con salino tamponado con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía Tween-20 al 0,05% (Bio-Rad, 161-0781) y se detecta la electroquimioluminiscencia usando el lector de placas MSD SI2400. Se calculan los valores de IC₅₀ en base a la concentración de citocina calculada con el tratamiento con compuesto menos la señal mínima comparada con el control de vehículo de DMSO.

Ensayo de liberación de citocina de linfocitos B de sangre periférica humana estimulados con CpG ODN

Se siembran células B sanguíneas periféricas primarias humanas (seleccionadas negativamente, CD19⁺, AllCells, PB010) a una concentración de 1X10⁵ células/pocillo en placas microtitulación de agrupaciones de 96 pocillos (Corning, Costar 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía un 10% de FBS (desactivado térmicamente, Gibco, 10082), 1% de penicilina/estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI), 1% de L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI), y β-mercaptoetanol 50 µM (Gibco, 21985-0233). Se añaden diluciones en serie de compuesto en una concentración final de DMSO al 0,3% (vehículo) a las células y se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 2 h. Se usan pocillos duplicados para cada concentración de compuesto. Los pocillos de señal mínima recibieron PI-103 30 µM disponible comercialmente (CAS 371935-74-9), un inhibidor pan-PI3K. Las células de todos los pocillos son estimuladas entonces con CpG ODN (Imgenex, IMG-2209H) durante otras 4 h adicionales a 37°C, 5% de CO₂. Las células son transferidas entonces a placas de filtración de 96 pocillos (Corning Costar, 3504), y los sobrenadantes se recolectan mediante filtración a vacío. Los sobrenadantes se congelan a -80°C hasta el momento del ensayo. Según las instrucciones del fabricante, se evalúan los sobrenadantes para determinar los niveles de citocina usando el Kit de cultivo de tejidos Human Pro-inflammatory 9-Plex (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1 beta, IL-10, IL-12 p70, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa; Meso Scale Discovery, K15007B-1). Resumidamente, se añaden los sobrenadantes sobre placas de ensayo pre-bloqueadas y se incuban a temperatura ambiente durante 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. A continuación se añaden anticuerpos de detección a los sobrenadantes y se incuban a temperatura ambiente durante otras 2 h adicionales con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavan tres veces con salino tamponado con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía Tween-20 al 0,05% (Bio-Rad, 161-0781) y se detecta la electroquimioluminiscencia usando el lector de placas MSD SI2400. Se calculan los valores de IC₅₀ en base a la concentración de citocina calculada con el tratamiento con compuesto menos la señal mínima comparada con el control de vehículo de DMSO.

Ensayo de liberación de citocina de linfocitos T de sangre periférica humana mediada por anti-CD3

Se aíslan células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) a partir de donantes humanos sanos usando un gradiente de diatrizoato polisacarosa sódica (Accuspin System Histopaque-1077, Sigma-Aldrich, A7054). A continuación las células son seleccionadas negativamente según las instrucciones del fabricante usando el kit de enriquecimiento de células T humanas EasySep (Stem Cell Technologies, 19051). Las células tienen una pureza superior al 95%. Se siembran células T CD3⁺ a una concentración de 1×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de agrupaciones de 96 pocillos (Corning, Costar 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía un 10% de FBS (desactivado térmicamente, Gibco, 10082), 1% de penicilina/estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI), 1% de L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI), y β -mercaptoetanol 50 μ M (Gibco, 21985-023). Se añaden diluciones en serie de compuesto en una concentración final de DMSO al 0,3% (vehículo) a las células y se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 2 h. Se usan pocillos duplicados para cada concentración de compuesto. Los pocillos de mínima señal recibieron PI-103 30 μ M disponible comercialmente (CAS 371935-74-9), un inhibidor pan-PI3K. Las células de todos los pocillos se siembran entonces sobre placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas de CD3 anti-humano (BD Biosciences, 354725) durante otras 4 h adicionales a 37°C, 5% CO₂. A continuación las células son transferidas a placas de filtración de 96 pocillos (Corning, Costar 3504) y los sobrenadantes se recolectan mediante filtración a vacío. Los sobrenadantes se congelan a -80°C hasta el momento del ensayo. Según las instrucciones del fabricante, se evalúan los sobrenadantes para determinar los niveles de citocina usando el Kit de cultivo de tejidos Human TH1/TH2 10-Plex (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1beta, IL-10, IL-12 p70, IL 13, IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, TNF-alfa; Meso Scale Discovery, K15010-1). Resumidamente, se añaden los sobrenadantes sobre placas de ensayo pre-bloqueadas y se incuban a temperatura ambiente durante 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. A continuación se añaden anticuerpos de detección a los sobrenadantes y se incuban a temperatura ambiente durante otras 2 h adicionales con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavan tres veces con salino tamponado con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía Tween-20 al 0,05% (Bio-Rad, 161-0781) y se detecta la electroquimioluminiscencia usando el lector de placas MSD SI2400. Se calculan los valores de IC₅₀ en base a la concentración de citocina calculada con el tratamiento con compuesto menos la señal mínima comparada con el control de vehículo de DMSO.

Ensayo de liberación de citocina de célula mononuclear de sangre periférica estimulada con LPS

Se siembran células mononucleares de sangre periférica primaria humana (PBMC, AllCells, PB001) a una concentración de 2×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de agrupaciones de 96 pocillos (Corning, Costar 3790) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía un 10% de FBS (desactivado térmicamente, Gibco, 10082), 1% de penicilina/estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI), 1% de L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI), y β -mercaptoetanol 50 μ M (Gibco, 21985-023). Se añaden diluciones en serie de compuesto en una concentración final de DMSO al 0,3% (vehículo) a las células y se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 2 h. Se usan pocillos duplicados para cada concentración de compuesto. Los pocillos de mínima señal recibieron PI-103 30 μ M disponible comercialmente (CAS 371935-74-9), un inhibidor pan-PI3K. Las células de todos los pocillos se estimulan entonces con lipopolisacárido (LPS, Sigma, L4391) durante otras 6 h adicionales a 37°C, 5% CO₂. A continuación las células son transferidas a placas de filtración de 96 pocillos (Corning, Costar 3504) y los sobrenadantes se recolectan mediante filtración a vacío. Los sobrenadantes se congelan a -80°C hasta el momento del ensayo. Según las instrucciones del fabricante, se evalúan los sobrenadantes para determinar los niveles de citocina usando el Kit de cultivo de tejidos Human Pro-inflammatory 9-Plex (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1beta, IL-10, IL-12 p70, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa; Meso Scale Discovery, K15007-B). Resumidamente, se añaden los sobrenadantes, sin diluir o diluidos 1:2, sobre placas de ensayo pre-bloqueadas y se incuban a temperatura ambiente durante 2 h con agitación vigorosa a 600 rpm. A continuación se añaden anticuerpos de detección a los sobrenadantes y se incuban a temperatura ambiente durante otras 2 h adicionales con agitación vigorosa a 600 rpm. Las placas se lavan tres veces con salino tamponado con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM) que contenía Tween-20 al 0,05% (Bio-Rad, 161-0781) y se detecta la electroquimioluminiscencia usando el lector de placas MSD SI2400. Se calculan los valores de IC₅₀ en base a la concentración de citocina calculada con el tratamiento con compuesto menos la señal mínima comparada con el control de vehículo de DMSO.

Ensayo de proliferación de BrdU de linfocitos T y B humanos primarios

Se siembran linfocitos B primarios humanos (células B, AllCells, PB010) a una concentración de 1×10^5 células/pocillo en placas de microtitulación de agrupaciones de 96 pocillos (Corning, Costar 3790) y se siembran linfocitos T primarios humanos (células T, AllCells, PB009-1) a una concentración de 2×10^5 células/pocillo sobre placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con anti-CD3 humano (BD Biosciences, 354725) en medio RPMI 1640 (ATCC, 30-2001) que contenía un 10% de FBS (desactivado térmicamente, Gibco, 10082), 1% de penicilina/estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI), 1% de L-glutamina (Cellgro, 25-015-CI), y β -mercaptoetanol 50 μ M (Gibco, 21985-023). Las células B primarias humanas se estimulan con IgM anti-humana (Jackson Immunoresearch, 109-006-129) a una concentración final de 25 μ g/mL o con CpG ODN (Imgenex, IMG-2209H) a una concentración final de 2 μ g/mL. Tanto las células B como las células T son tratadas inmediatamente después de la estimulación con una dilución en serie de compuesto en el medio (que contenía una concentración final de 0,3% de DMSO). Se usan pocillos por triplicado para cada concentración de compuesto en células B, y se usan pocillos por duplicado para cada concentración de compuesto en células T. Los pocillos de control recibieron medio con 0,3% de DMSO. Los pocillos de señal mínima recibieron PI-103 30 μ M disponible comercialmente (CAS 371935-74-9), un inhibidor pan-PI3K. Los cultivos se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 72h (células B) o 96h (células T). Para evaluar las células, éstas son marcadas con bromodesoxiuridina 20 μ M (BrdU, Sigma, B5002-500MG), se transfieren a placas de filtración de 96 pocillos (Costar 3504), y a continuación

se fijan con disolución FixDenat (70% de etanol + NaOH 0,1M). Se añade a las células conjugado anti-BrdU-POD (1:2.000; Roche, 11585860001), tras lo cual las placas son lavadas 3 veces con salino tamponado con fosfato (PBS; NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 6,5 mM, KH₂PO₄ 1,7 mM). Se añade una disolución de sustrato preparada a partir de 1 parte de peróxido (Thermo Scientific, 37075A) y 1 parte de luminol (Thermo Scientific, 37075B), y las placas son leídas en términos de luminiscencia (0,1 s) usando el luminómetro VictorWallac. Se calculan los valores de IC₅₀ en base a la proliferación celular con el tratamiento con compuesto menos la señal mínima en comparación con el control de vehículo de DMSO.

Ensayo de desgranulación de β-hexosaminidasa de mastocitos de ratón MC/9

Se siembran células MC/9 (ATCC, CRL-8306) a una concentración de 1x10⁶ células/mL sobre matraces de cultivo de tejido (Nunc, 144903) en DMEM (Cellgro, 10-013-CV) que contenía un 10% de FBS (desactivado térmicamente, Gibco, 10082), 1,5 g/L de bicarbonato sódico, 2-mercaptoetanol 0,05 mM, 10% de T-STIM de rata (BD, 354115) y 1% de penicilina/estreptomicina (Cellgro, 30-002-CI). Las células son incubadas con 200 ng/mL de IgE anti-DNP (Sigma, D8406) a lo largo de una noche a 37°C en 5% de CO₂. Las células se lavan dos veces con tampón de Tyrode (NaCl 135 mM, KCl 5 mM, glucosa 5,6 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 20 mM y 0,5 mg/mL de BSA; pH 7,3) y se siembran a una concentración de 2x10⁵ células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar, 3904) en 70 µL de tampón de Tyrode. Se añaden a las células 30 µL de los compuestos de ensayo diluidos en serie en tampón de Tyrode con una concentración final de 0,3% de DMSO (vehículo) y se incuban durante 75 minutos. Las células son estimuladas con 200 ng/mL de DNP/HSA (Sigma, A6661) durante 45 minutos. Los pocillos de fondo son células en DMSO al 0,3% sin estimulación de DNP-HSA. Los pocillos de señal mínima son tratados con PI-103 disponible comercialmente (CAS 371935-74-9, 10 µM) y los pocillos de señal máxima son en DMSO al 0,3%, ambos estimulados con DNP-HSA. El volumen final por pocillo es de 110 µL. Tras la estimulación, las células son centrifugadas a 400 x g durante 4 minutos. Se recogen con cuidado 50 µL de sobrenadante y se transfieren a una placa de 96 pocillos (Nunc, 260895) y se incuban con 75 µL de *p*-nitrofenil acetil-D-glucosamina 1 mM (Sigma, N9376) en tampón de citrato (pH 4,5) durante 2 h a 37°C. La reacción se detiene añadiendo 75 µL de NaOH 2 M. Los pocillos se miden para determinar la absorbancia a la longitud de onda de 405 nm con corrección a 630 nm usando un espectrofotómetro (Molecular Devices, SpectraMax Plus). Los valores de ruido de fondo promedio de pocillo se restan para todos los pocillos. Los valores de IC₅₀ se calculan en base a la absorbancia de células con tratamiento con compuesto en comparación con aquellas de los correspondientes pocillos de máxima y mínima señal.

Ejemplo 3. Modelos tumorales de xenoinjerto farmacodinámico

En los siguientes modelos se usan ratones nude atímicos (NCr) hembras y machos de 5-8 semanas de edad y con un peso de aproximadamente 20-25 g. Antes del inicio del estudio, se permite que los animales se aclimaten durante un mínimo de 48 h. Durante estos estudios, se proporciona a los animales alimento y agua ad libitum y son alojados en un cuarto acondicionado a 21-24°C (70-75°F) y con un 60% de humedad relativa. Se mantiene un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad con temporizadores automáticos. Todos los animales son examinados diariamente para determinar muertes inducidas por el compuesto o relacionados con el tumor.

El peso tumoral (TW, del inglés "tumor weight") de los modelos anteriores se determina midiendo los diámetros perpendiculares con un calibre, usando la siguiente fórmula:

$$\text{Peso tumoral (mg)} = [\text{volumen del tumor} = \text{longitud (mm)} \times \text{anchura}^2 (\text{mm}^2)]/2$$

Estos datos se registran y se representan en una gráfica lineal de peso de tumor frente a días postimplante, y se presentan gráficamente como indicio de las tasas de crecimiento tumoral. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se determina con la siguiente fórmula:

$$\left[1 - \left(\frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right) \right] * 100$$

donde:

X₀ = TW promedio de todos los tumores en el grupo en el día 0

X_f = TW del grupo tratado en el día f

Y_f = TW del grupo de control de vehículo en el día f

Si el tumor retrocede por debajo de sus dimensiones de partida, entonces el porcentaje de regresión tumoral se determina con la siguiente fórmula:

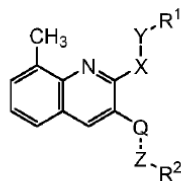
$$\left(\frac{X_0 - X_f}{X_0} \right) * 100$$

El tamaño del tumor se calcula individualmente para cada tumor para obtener un valor de media $\pm$ SEM para cada grupo experimental. La significancia estadística se determina usando el test de t de Student de 2 ramas (significancia definida como $P < 0,05$).

- 5 La invención precedente ha sido descrita con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión. La invención ha sido descrita en referencia a varias realizaciones y técnicas específicas. Sin embargo, debe considerarse que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones, manteniéndose dentro del alcance de la invención. Será evidente para los especialistas en la técnica que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por tanto, debe entenderse que la anterior descripción pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención, por tanto, no debería determinarse en referencia a la anterior descripción, sino que debería determinarse en referencia a las siguientes reivindicaciones anexas.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II



II

- 5 o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es NH o N-alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente;

Y es alquileo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente en el que hasta dos átomos de carbono del alquileo (C₁-C₆) son reemplazados por O, NH, N-alquilo(C₁-C₆), -NH-(C=O)-, -N-alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, o -(C=O);

- 10 Q es alquileo (C₁-C₆);

Z es -NH-(C=O)- o N-alquilo(C₁-C₆)-(C=O);

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, alcoxi (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, alquilo(C₁-C₆)-OH, NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), -NH-(alquilo(C₁-C₆))₂, -NH-(C=O)-R⁵, -(C=O)NR⁶R⁷, o -NH-(SO₂)-R⁸;

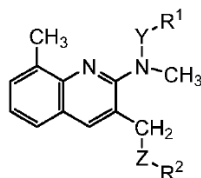
- 15 R² es NH₂, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente,

R⁵ es H, alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente;

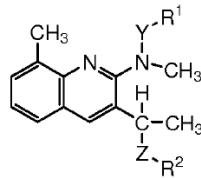
- 20 R₆ y R₇ son cada uno de forma independiente H, alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, o R₆ y R₇, junto con los átomos a los que están unidos, pueden considerarse en conjunto para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente;

- 25 R₈ es alquilo (C₁-C₆) sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula II-B1 o II-B2.



II-B1



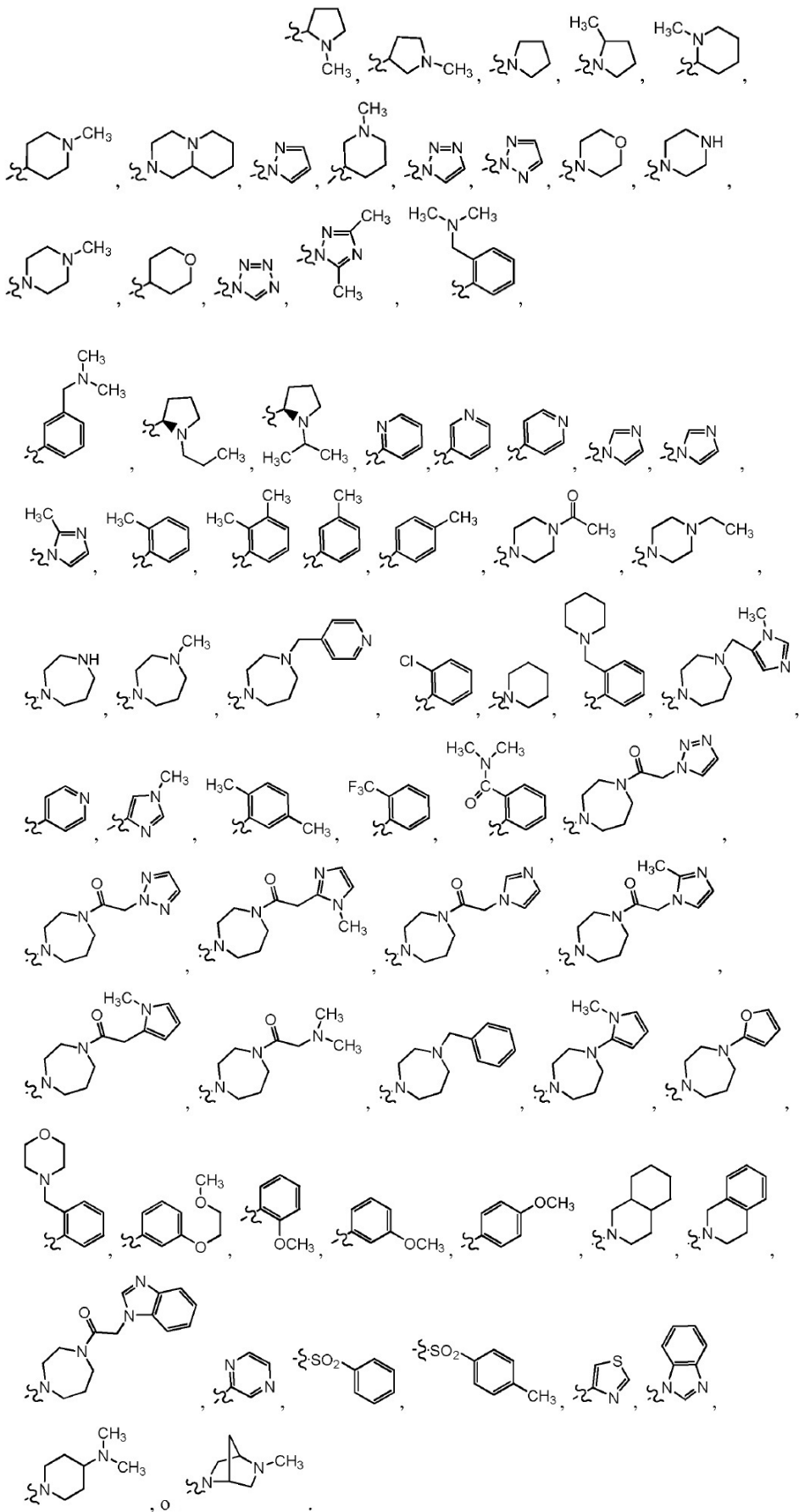
II-B2

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Q es CH₂ o CH(CH₃).

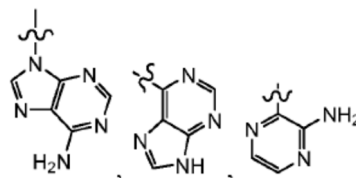
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que Z es NH-(C=O)-.

- 30 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R¹ es halo, -OH, -NH₂ o ciano, o es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, octahidropiridopirazinilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridilo, imidazolilo, diazepinilo, morfolinilo, -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, -NH-alquilo (C₁-C₆), -NH-(alquilo (C₁-C₆))₂, octahidroisoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, furanilo, pirazinilo, tiazolilo, diazabicilo[2.2.1]hept-2-ilo, piranilo, tetrahidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.

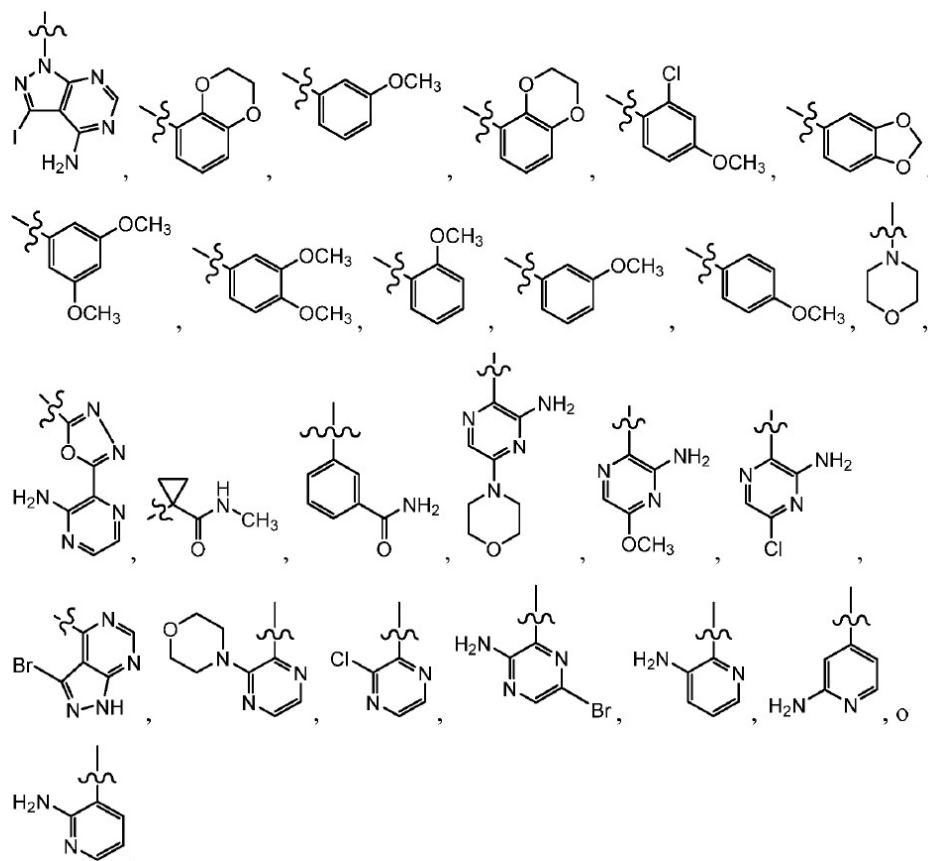
- 35 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R¹ es bromo, -OH, -NH₂, ciano, -CH₃, -OCH₃, SO₂-CH₃,



7. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R² es NH₂, purinilo, pirazinilo, pirazolopirimidinilo, benzodioxinilo, fenilo, morfolinilo, oxadiazolilo, ciclopropilo o piridinilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.



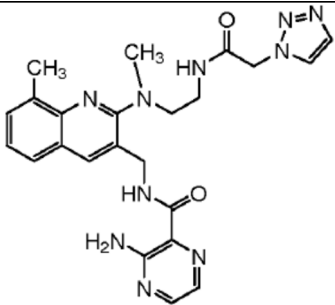
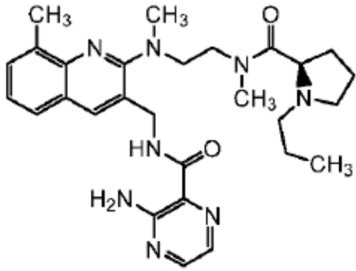
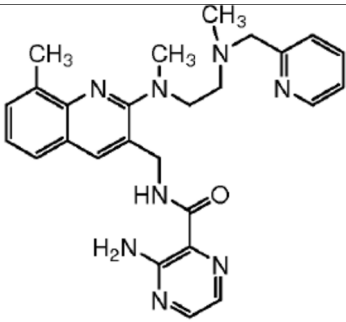
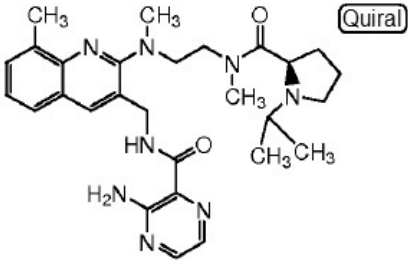
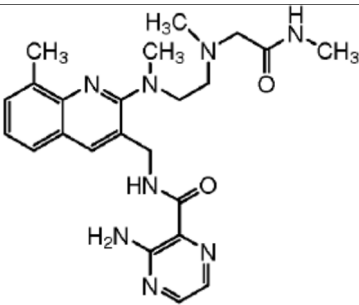
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R² es NH₂,



5 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que es:

Compuesto	Estructura	Nombre
30		3-amino-N-[8-metil-2-{metil[1-metilpiperidin-3-il)metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
31		3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
39		3-amino-N-[8-metil-2-{metil[1-metilpiperidin-2-il)metil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
42		3-amino-N-{[8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-tetrazol-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
43		3-amino-N-{2-[(2-{[(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil](metil)amino]etil}(metil)amino)-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
49		3-amino-N-{[8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-pirazol-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
51		3-amino-N-{{8-metil-2-(metil{2-[1H-1,2,3-triazol-1-ilacetil]amino}etil)amino}quinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
67	 Quiral	3-amino-N-{{8-metil-2-(metil{2-[metil(1-propil-D-prolil)amino}etil)amino}quinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
68		3-amino-N-{{8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino}etil)amino}quinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
73	 Quiral	3-amino-N-{{8-metil-2-[metil(2-{metil[1-(1-metiletil)-D-prolil]amino}etil)amino]quinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
76		3-amino-N-{{8-metil-2-[metil(2-{metil[2-(metilamino)-2-oxoetil]amino}etil)amino]quinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida

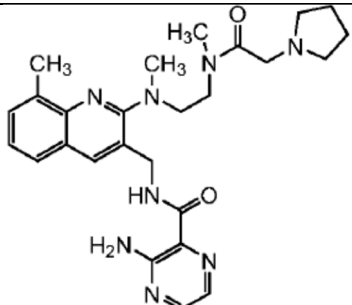
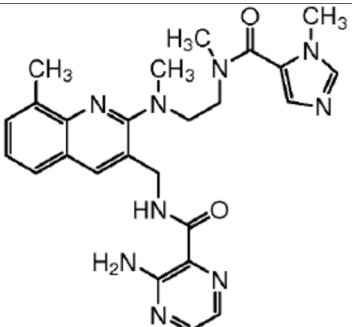
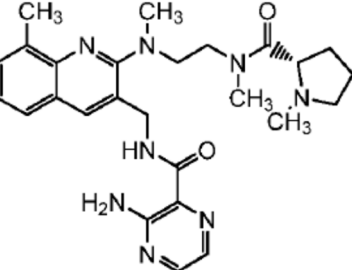
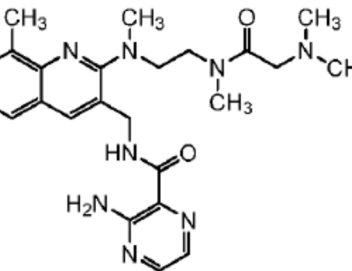
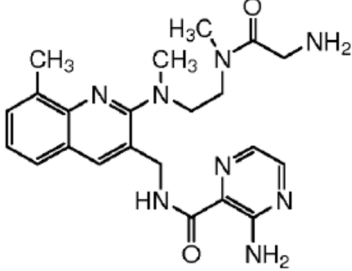
Compuesto	Estructura	Nombre
77		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
78		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(pirazina-2-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
79		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-4-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
80		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-3-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
81		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-2-ilcarbonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida

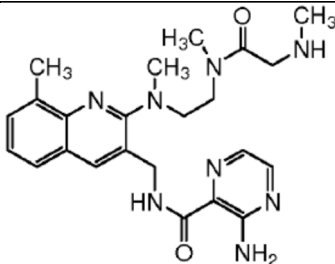
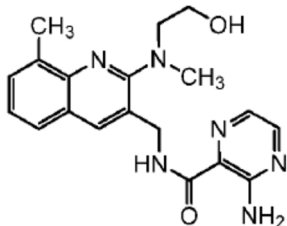
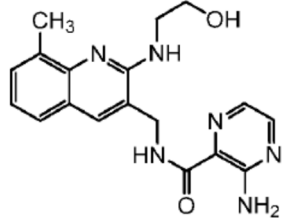
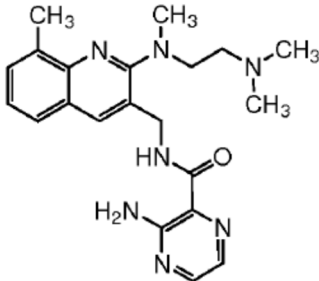
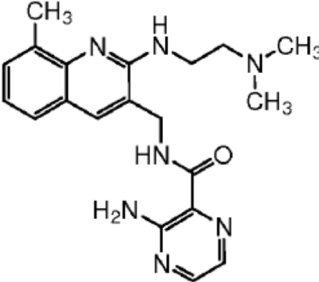
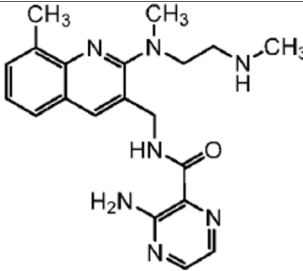
Compuesto	Estructura	Nombre
82		3-amino-N-({8-metil-2-[metil(2-{metil[(4-metilfenil)sulfonyl]amino}etil)amino]quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
83		3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida
84		3-amino-N-({2-[(2-[(cianometil)(metil)amino]etil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
85		3-amino-N-({2-[(2-[(1H-imidazol-1-ilacetil)(metil)amino]etil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
86		3-amino-N-({8-metil-2-[metil(2-{metil[(2-metil-1H-imidazol-1-il)acetil]amino}etil)amino]quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
87		3-amino-N-({8-metil-2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
88		3-amino-N-({8-metil-2-[metil(2-piridin-2-ilet)amino]quinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
89		3-amino-N-({2-[(2-{[2-(dimetilamino)-2-oxoetil](metil)amino]etil}(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil)pirazina-2-carboxamida
90		3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(pirazin-2-il)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida
94		3-amino-N-[[8-metil-2-(metil{2-[metil(2H-1,2,3-triazol-2-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
95		3-amino-N-((8-metil-2-((piridin-3-ilmetil)amino)quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
96		3-amino-N-((8-metil-2-((2-piridin-2-iletel)amino)quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
97		3-amino-N-((8-metil-2-((2-piridin-3-iletel)amino)quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
98		3-amino-N-((8-metil-2-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
99		3-amino-N-((8-metil-2-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]quinolin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
100		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(1H-1,2,3-triazol-1-ilacetil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
101		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
102		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(D-prolil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
103		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(L-prolil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
104		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(metiloxi)etil]amino}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
109		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-metil(pirrolidin-1-il)acetil}amino)etil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
110		3-amino-N-([8-metil-2-[metil(2-{metil[(1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil]amino)etil]amino]quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
113		3-amino-N-([8-metil-2-(metil{2-[metil(1-metil-L-prolil)amino]etil]amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
114		3-amino-N-([2-[[2-[(N,N-dimetilglicil)(metil)amino]etil](metil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
115		3-amino-N-([2-[[2-[glicil(metil)amino]etil](metil)amino]-8-metilquinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
116		3-amino-N-({[8-metil-2-(metil{2-[metil(N-metilglicil)amino]etil}amino)quinolin-3-il]metil}pirazina-2-carboxamida
121		3-amino-N-({2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
125		3-amino-N-({2-[(2-hidroxietil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
128		3-amino-N-[(2-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-8-metilquinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
129		3-amino-N-[(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino]-8-metilquinolin-3-il}metil}pirazina-2-carboxamida
130		3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[2-(metilamino)etil]amino}quinolin-3-il)metil}pirazina-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
133		3-amino-N-[(8-metil-2-{metil[3-(metilamino)propil]amino}quinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida
136		3-amino-N-[(2-{[3-(N,N-dimetilglicil)(metilamino)propil](metilamino)-8-metilquinolin-3-il]metil]pirazina-2-carboxamida
138		3-amino-N-[(2-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-8-metilquinolin-3-il)metil]pirazina-2-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 mezclada con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 11. Un método in vitro para inhibir PI3K delta que comprende poner en contacto la PI3K delta con una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de una enfermedad modulada por PI3K delta en un mamífero, donde dicha enfermedad modulada por PI3K es un trastorno autoinmune, una enfermedad inflamatoria o cáncer.

10 13. El compuesto para uso según la reivindicación 12, donde dicho tratamiento es tratamiento de cáncer.

14. El compuesto para uso según la reivindicación 12, donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento.