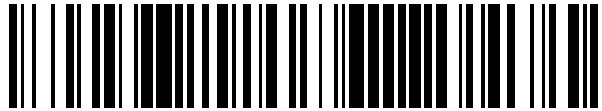


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 417**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2008 E 08742273 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2139882**

54 Título: **Derivados de quinolina o quinoxalina sustituidos en 3 y su uso como inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)**

30 Prioridad:

23.03.2007 US 919571 P

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

07.03.2014

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320 , US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YI;
CUSHING, TIMOTHY D.;
HAO, XIAOLIN;
HE, XIAO;
REICHEL, ANDREAS;
RZASA, ROBERT M.;
SEGANISH, JENNIFER;
SHIN, YOUNGSOOK y
ZHANG, DAWEI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 446 417 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina o quinoxalina sustituidos en 3 y su uso como inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)

La presente invención se refiere en general a enzimas fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K), y más particularmente a inhibidores selectivos de la actividad de PI3K y a compuestos para su uso.

5 La señalización celular por medio de fosfoinosítidos fosforilados en 3' se ha implicado en una variedad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización por factores de crecimiento, inflamación e inmunidad (véase Rameh *et al.*, J. Biol Chem, 274:8347-8350 (1999) para una revisión). La enzima responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-cinasa; PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas virales y tirosina cinasas receptoras de factores de crecimiento que fosforila fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el hidroxilo 3' del anillo de inositol (Panayotou *et al.*, Trends Cell Biol 2:358-60 (1992)).

10 Los niveles de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), el producto principal de la activación de PI3-cinasa, aumenta tras el tratamiento de células con una variedad de estímulos. Esto incluye señalización a través de receptores para la mayoría de los factores de crecimiento y muchos estímulos inflamatorios, hormonas, neurotransmisores y antígenos, y por tanto la activación de PI3K representa uno, si no el más prevalente, de los acontecimientos de transducción de señales asociados con la activación de receptores de la superficie celular de mamíferos (Cantley, Science 296:1655-1657 (2002); Vanhaesebroeck *et al.* Annu.Rev.Biochem, 70: 535-602 (2001)). La activación de PI3-cinasa, por tanto, está implicada en una amplia gama de respuestas celulares incluyendo crecimiento, migración, diferenciación y apoptosis celulares (Parker *et al.*, Current Biology, 5:577-99 (1995); Yao *et al.*, Science, 267:2003-05 (1995)). Aunque las dianas aguas abajo de los lípidos fosforilados generados tras la activación de PI3-cinasa no se han caracterizado completamente, se sabe que se activan proteínas que contienen dominios de homología a pleckstrina (PH) y dominios de dedos FYVE cuando se unen a diversos lípidos de fosfatidilinositol (Sternmark *et al.*, J Cell Sci, 112:4175-83 (1999); Lemmon *et al.*, Trends Cell Biol, 7:237-42 (1997)). Se han estudiado dos grupos de efectores de PI3K que contienen dominios de PH en el contexto de señalización de células inmunitarias, miembros de la familia TEC de tirosina cinasas y las serina/treonina cinasas de la familia AGC. Los miembros de la familia Tec que contienen dominios de PH con selectividad aparente por PtdIns (3,4,5)P₃ incluyen Tec, Btk, Itk y Etk. La unión de PH a PIP₃ es crítica para la actividad tirosina cinasa de los miembros de la familia Tec (Schaeffer y Schwartzberg, Curr.Opin.Immunol. 12: 282-288 (2000)). Los miembros de la familia AGC que están regulados por PI3K incluyen la cinasa dependiente de fosfoinosítido (PDK1), AKT (también denominada PKB) y determinadas isoformas de proteína cinasa C (PKC) y cinasa S6. Hay tres isoformas de AKT y la activación de AKT está fuertemente asociada con señales de supervivencia y proliferación dependientes de PI3K. La activación de AKT depende de la fosforilación por PDK1, que también tiene un dominio de PH selectivo de 3-fosfoinosítido para reclutarlo a la membrana donde interacciona con AKT. Otros sustratos de PDK1 importantes son PKC y cinasa S6 (Deane y Fruman, Annu.Rev.Immunol. 22_563-598 (2004)). *In vitro*, algunas isoformas de proteína cinasa C (PKC) se activan directamente por PIP3. (Burgering *et al.*, Nature, 376:599-602 (1995)).

15 En la actualidad, la familia de enzimas PI3-cinasa se ha dividido en tres clases basándose en sus especificidades de sustrato. Las PI3K de clase I pueden fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP2) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, respectivamente. Las PI3K de clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato, mientras que las PI3K de clase II sólo pueden fosforilar PI.

20 La purificación inicial y clonación molecular de PI3-cinasa reveló que era un heterodímero que consistía en las subunidades p85 y p110 (Otsu *et al.*, Cell, 65:91-104 (1991); Hiles *et al.*, Cell, 70:419-29 (1992)). Desde entonces, se han identificado cuatro PI3K de clase I distintas, designadas PI3K α , β , δ y γ , consistiendo cada una en una subunidad catalítica de 110 kDa distinta y una subunidad reguladora. Más específicamente, tres de las subunidades catalíticas, es decir, p110 α , p110 β y p110 δ , interaccionan cada una con la misma subunidad reguladora, p85; mientras que p110 γ interacciona con una subunidad reguladora distinta, p101. Tal como se describe a continuación, los patrones de expresión de cada una de estas PI3K en células y tejidos humanos son también distintos. Aunque se ha acumulado información en abundancia en el pasado reciente sobre las funciones celulares de PI3-cinasas en general, los papeles desempeñados por las isoformas individuales no se entienden completamente.

25 Se ha descrito la clonación de p110 α bovina. Se identificó que esta proteína estaba relacionada con la proteína de *Saccharomyces cerevisiae*: Vps34p, una proteína implicada en el procesamiento vacuolar de proteínas. Se mostró también que el producto de p110 α recombinante se asociaba con p85 α , para producir una actividad de PI3K en células COS-1 transfectadas. Véase Hiles *et al.*, Cell, 70, 419-29 (1992).

30 La clonación de una segunda isoforma de p110 humana, designada p110 β , se describe en Hu *et al.*, Mol Cell Biol, 13:7677-88 (1993). Se dice que esta isoforma se asocia con p85 en células, y que se expresa de manera ubicua, ya que se ha encontrado ARNm de p110 β en numerosos tejidos humanos y de ratón así como en células endoteliales de vena umbilical humana, células T leucémicas humanas Jurkat, células de riñón embrionario humano 293, fibroblastos 3T3 de ratón, células HeLa y células de carcinoma de vejiga de rata NBT2. Tal amplia expresión sugiere que esta isoforma es ampliamente importante en rutas de señalización.

Identificación de la isoforma p110 δ de PI3-cinasa se describe en Chantry *et al.*, J Biol Chem, 272:19236-41 (1997). Se observó que la isoforma p110 δ humana se expresa de una forma restringida a tejido. Se expresa a altos niveles en linfocitos y tejidos linfoides y se ha mostrado que desempeña un papel clave en la señalización mediada por PI3-cinasa en el sistema inmunitario (Al-Alwan *et al.* JI 178: 2328-2335 (2007); Okkenhaug *et al.* JI, 177: 5122-5128 (2006); Lee *et al.* PNAS, 103: 1289-1294 (2006)). También se ha mostrado que P110 δ se expresa a niveles inferiores en células de mama, melanocitos y células endoteliales (Vogt *et al.* Virology, 344: 131-138 (2006) y desde entonces se ha implicado que confiere propiedades migratorias selectivas a células de cáncer de mama (Sawyer *et al.* Cancer Res. 63:1667-1675 (2003)). También pueden encontrarse detalles referentes a la isoforma P110 δ en las patentes estadounidenses n.ºs 5.858.753; 5.822.910; y 5.985.589. Véanse también, Vanhaesebroeck *et al.*, Proc Nat. Acad Sci USA, 94:4330-5 (1997), y la publicación internacional WO 97/46688.

En cada uno de los subtipos PI3K α , β y δ , la subunidad p85 actúa localizando PI3-cinasa en la membrana plasmática mediante la interacción de su dominio SH2 con residuos de tirosina fosforilados (presentes en un contexto de secuencia apropiado) en proteínas diana (Rameh *et al.*, Cell, 83:821-30 (1995)). Se han identificado cinco isoformas de p85 (p85 α , p85 β , p55 γ , p55 α y p50 α) codificadas por tres genes. Transcritos alternativos del gen Pik3r1 codifican para las proteínas p85 α , p55 α y p50 α (Deane y Fruman, Annu.Rev.Immunol. 22: 563-598 (2004)). p85 α se expresa de manera ubicua mientras que p85 β se encuentra principalmente en el cerebro y tejidos linfoides (Volinia *et al.*, Oncogene, 7:789-93 (1992)). Parece requerirse la asociación de la subunidad p85 con las subunidades catalíticas p110 α , β o δ de PI3-cinasa para la actividad catalítica y estabilidad de estas enzimas. Además, la unión de proteínas Ras también regula por incremento la actividad PI3-cinasa.

La clonación de p110 γ reveló una complejidad todavía adicional dentro de la familia de enzimas PI3K (Stoyanov *et al.*, Science, 269:690-93 (1995)). La isoforma p110 γ está estrechamente relacionada con p110 α y p110 β (identidad del 45-48% en el dominio catalítico), pero tal como se indica no hace uso de p85 como subunidad de direccionamiento. En su lugar, p110 γ se une a una subunidad reguladora p101 que también se une a las subunidades $\beta\gamma$ de proteínas G heterotriméricas. La subunidad reguladora p101 para PI3K γ se clonó originalmente en cerdos, y posteriormente se identificó el ortólogo humano (Krugmann *et al.*, J Biol Chem, 274:17152-8 (1999)). Se sabe que la interacción entre la región N-terminal de p101 con la región N-terminal de p110 γ activa PI3K γ a través de G $\beta\gamma$. Recientemente, se ha identificado un homólogo de p101, p84 o p87^{PIKAP} (proteína adaptadora de PI3K γ de 87 kDa) que se une a p110 γ (Voigt *et al.* JBC, 281: 9977-9986 (2006), Suire *et al.* Curr.Biol. 15: 566-570 (2005)). p87^{PIKAP} es homóloga a p101 en zonas que se unen a p110 γ y G $\beta\gamma$ y también media en la activación de p110 γ aguas abajo de receptores acoplados a proteínas G. A diferencia de p101, p87^{PIKAP} se expresa altamente en el corazón y puede ser crucial para la función cardíaca de PI3K γ .

Se describe un polipéptido de PI3K activo de manera constitutiva en la publicación internacional WO 96/25488. Esta publicación da a conocer la preparación de una proteína de fusión quimérica en la que se fusiona un fragmento de 102 residuos de p85 conocido como región inter-SH2 (iSH2) a través de una región de ligador con el extremo N-terminal de p110 murina. El dominio iSH2 de p85 aparentemente puede activar la actividad de PI3K de una manera comparable a p85 intacta (Klippel *et al.*, Mol Cell Biol, 14:2675-85 (1994)).

Por tanto, las PI3-cinasas pueden definirse por su identidad de aminoácidos o por su actividad. Los miembros adicionales de esta familia génica en crecimiento incluyen lípido y proteína cinasas relacionadas de manera más distante incluyendo Vps34 TOR1 y TOR2 de *Saccharomyces cerevisiae* (y sus homólogos de mamíferos tales como FRAP y mTOR), el producto génico de ataxia telangiectasia (ATR) y la subunidad catalítica de proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK). Véase generalmente, Hunter, Cell, 83:1-4 (1995).

PI3-cinasa también está implicada en varios aspectos de la activación de leucocitos. Se ha mostrado que la actividad de PI3-cinasa asociada a p85 se asocia físicamente con el dominio citoplasmático de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de células T en respuesta a un antígeno (Pages *et al.*, Nature, 369:327-29 (1994); Rudd, Immunity, 4:527-34 (1996)). La activación de células T a través de CD28 reduce el umbral para la activación por el antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están vinculados con aumentos en la transcripción de varios genes incluyendo interleucina-2 (IL2), un factor de crecimiento de células T importante (Fraser *et al.*, Science, 251:313-16 (1991)). La mutación de CD28 de manera que ya no pueda interactuar con PI3-cinasa conduce a una incapacidad para iniciar la producción de IL2, lo que sugiere un papel crítico para PI3-cinasa en la activación de células T.

Inhibidores específicos frente a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas inestimables para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina, se han usado ampliamente como inhibidores de PI3-cinasa. Sin embargo, estos compuestos son inhibidores de PI3K no específicos, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de PI3-cinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de CI₅₀ de la wortmanina frente a cada una de las diversas clases de PI3-cinasas de clase I están en el intervalo de 1-10 nM. De manera similar, los valores de CI₅₀ para LY294002 frente a cada una de estas PI3-cinasas son de aproximadamente 1 μ M (Fruman *et al.*, Ann Rev Biochem, 67:481-507 (1998)). Por tanto, la utilidad de estos compuestos en el estudio de los papeles de PI3-cinasas de clase I individuales es limitada.

Basándose en estudios que usan wortmanina, hay pruebas de que la función de PI3-cinasa se requiere también

para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteínas G (Thelen *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 91: 4960-64 (1994)). Además, se ha mostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido. Sin embargo, puesto que estos compuestos no distinguen entre las diversas isoformas de PI3K, sigue estando poco claro a partir de estos estudios qué isoforma o isoformas de PI3K particulares están implicadas en estos fenómenos y qué funciones realizan las diferentes enzimas PI3K de clase I en tejidos tanto normales como enfermos en general. La expresión conjunta de varias isoformas de PI3K en la mayoría de los tejidos ha confundido los esfuerzos por segregar las actividades de cada enzima hasta hace poco.

La separación de las actividades de las diversas isozimas de PI3K ha avanzado recientemente con el desarrollo de ratones manipulados genéticamente que permitieron el estudio de ratones con activación de cinasa muerta y deficientes en isoforma específica y el desarrollo de inhibidores más selectivos para algunas de las isoformas diferentes. Se han generado ratones deficientes en p110 α y p110 β y ambos mueren en la fase embrionaria y puede obtenerse poca información de estos ratones referente a la expresión y función de p110 alfa y beta (Bi *et al.* Mamm.Genome, 13:169-172 (2002); Bi *et al.* J.Biol.Chem. 274:10963-10968 (1999)). Más recientemente, se generaron ratones con activación de cinasa p110 α muerta con una única mutación puntual en el motivo DFG del bolsillo de unión a ATP (p110 α D^{933A}) que altera la actividad cinasa pero preserva la expresión de la cinasa p110 α mutante. En contraposición a los ratones deficientes, el enfoque de activación preserva la estequiometría del complejo de señalización, las funciones de almacén e imita enfoques de molécula pequeña de manera más realista que los ratones deficientes. De manera similar a los ratones deficientes en p110 α , los ratones homocigotos para p110 α D^{933A} mueren en la fase embrionaria. Sin embargo, los ratones heterocigotos son viables y fértiles pero presentan una señalización gravemente alterada por medio de proteínas de sustrato de receptor de insulina (IRS), mediadores clave de la insulina, factor de crecimiento similar a la insulina-1 y acción de leptinas. La receptividad defectuosa a estas hormonas conduce a hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hiperfagia, aumento de la adiposidad y crecimiento global reducido en heterocigotos (Foukas, *et al.* Nature, 441: 366-370 (2006)). Estos estudios revelaron un papel definido, no redundante para p110 α como producto intermedio en la señalización por IGF-1, insulina y leptina que no sustituyen otras isoformas. Se tendrá que esperar a la descripción de los ratones con activación de cinasa p110 β muerta para entender adicionalmente la función de esta isoforma (se han producido ratones pero aún no se ha publicado; Vanhaesebroeck).

Se han generado ratones tanto con activación de cinasa muerta como deficientes en P110 γ y muestran globalmente fenotipos similares y leves con defectos primarios en migración de células del sistema inmunitario innato y un defecto en el desarrollo tímico de células T (Li *et al.* Science, 287: 1046-1049 (2000), Sasaki *et al.* Science, 287: 1040-1046 (2000), Patrucco *et al.* Cell, 118: 375-387 (2004)).

De manera similar a p110 γ , se han producido ratones con activación de cinasa muerta y deficientes en PI3K delta y son viables con fenotipos leves y similares. Los ratones con activación de p110 δ ^{D910A} mutantes demostraron un papel importante de delta en el desarrollo y la función de células B, con una zona marginal de células B y células CD5+ B1 casi indetectable, y señalización mediante el receptor de antígenos de células T y B (Clayton *et al.* J.Exp.Med. 196:753-763 (2002); Okkenhaug *et al.* Science, 297: 1031-1034 (2002)). Los ratones p110 δ ^{D910A} se han estudiado extensamente y se ha dilucidado el papel diverso que desempeña delta en el sistema inmunitario. Las respuestas inmunitarias independientes de células T y dependientes de células T están gravemente atenuadas en p110 δ ^{D910A} y la secreción de las citocinas TH1 (INF- γ) y TH2 (IL-4, IL-5) está alterada (Okkenhaug *et al.* J.Immunol. 177: 5122-5128 (2006)). Se ha descrito también recientemente un paciente humano con una mutación en p110 δ . Un niño taiwanés con una inmunodeficiencia de células B primaria y una gamma-hipoglobulinemia de etiología previamente desconocida presentaba una sustitución de un único par de bases, m.3256G a A en el codón 1021 en el exón 24 de p110 δ . Esta mutación dio como resultado una sustitución de aminoácido de cambio de sentido (E a K) en el codón 1021, que se ubica en el dominio catalítico altamente conservado de la proteína p110 δ . El paciente no tiene otras mutaciones identificadas y su fenotipo concuerda con la deficiencia en p110 δ en ratones hasta donde se ha estudiado. (Jou *et al.* Int.J.Immunogenet. 33: 361-369 (2006)).

Se han desarrollado compuestos de molécula pequeña selectivos de isoforma con éxito variable para todas las isoformas de PI3 cinasa de clase I (Ito *et al.* J. Pharm. Exp. Therapeut, 321: 1-8 (2007)). Son deseables inhibidores para alfa porque se han identificado mutaciones en p110 α en varios tumores sólidos; por ejemplo, una mutación de amplificación está asociada con el 50% de los cánceres de ovario, de cuello uterino, de pulmón y de mama y se ha descrito una mutación de activación en más del 50% de los cánceres de intestino y el 25% de los cánceres de mama (Hennessy *et al.* Nature Reviews, 4: 988-1004 (2005)). Yamanouchi ha desarrollado un compuesto, YM-024, que inhibe alfa y delta de manera equipotente y es 8 y 28 veces selectivo con respecto a beta y gamma respectivamente (Ito *et al.* J.Pharm.Exp.Therapeut., 321: 1-8 (2007)).

P110 β está implicada en la formación de trombos (Jackson *et al.* Nature Med. 11: 507-514 (2005)) y se pensaron después inhibidores de molécula pequeña específicos para esta isoforma para la indicación que implica trastornos de la coagulación (TGX-221: 0,007 uM sobre beta; 14 veces selectivo con respecto a delta, y más de 500 veces selectivo con respecto a gamma y alfa) (Ito *et al.* J.Pharm.Exp.Therapeut., 321:1-8 (2007)).

Están desarrollándose compuestos selectivos para p110 γ por varios grupos como agentes inmunosupresores para enfermedad autoinmunitaria (Rueckle *et al.* Nature Reviews, 5: 903-918 (2006)). De interés, se ha mostrado que AS

605240 es eficaz en un modelo de ratón de artritis reumatoide (Camps *et al.* Nature Medicine, 11: 936-943 (2005)) y para retrasar la aparición de la enfermedad en un modelo de lupus eritematoso sistémico (Barber *et al.* Nature Medicine, 11: 933-935 (2005)).

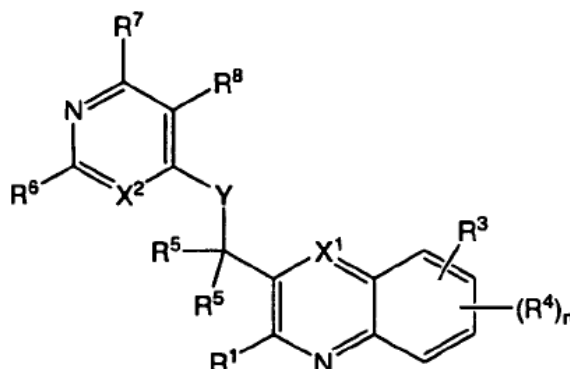
5 También se han descrito recientemente inhibidores selectivos de delta. Los compuestos más selectivos incluyen los inhibidores de quinazolinona-purina (PIK39 e IC87114). IC87114 inhibe p110 δ en el intervalo nanomolar alto (triple dígito) y tiene una selectividad de más de 100 veces frente a p110 α , es 52 veces selectivo frente a p110 β pero carece de selectividad frente a p110 γ (aproximadamente 8 veces). No muestra actividad frente a ninguna de las proteína cinasas sometidas a prueba (Knight *et al.* Cell, 125: 733-747 (2006)). Usando compuestos selectivos para delta o ratones manipulados genéticamente (p110 δ ^{D910A}) se ha mostrado que además de desempeñar un papel clave en la activación de células T y B, delta también está parcialmente implicada en la migración de neutrófilos y el estallido respiratorio de neutrófilos sensibilizados y conduce a un bloqueo parcial de la desgranulación de mastocitos mediada por antígeno-IgE (Condliffe *et al.* Blood, 106: 1432-1440 (2005); Ali *et al.* Nature, 431: 1007-1011 (2002)). Por tanto, p110 δ se está revelando como un mediador importante de muchas respuestas inflamatorias clave que también se sabe que participan en estados inflamatorios aberrantes, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad autoinmunitaria y alergia. Para apoyar esta noción, hay un conjunto creciente de datos de validación de la diana p110 δ derivados de estudios usando tanto herramientas genéticas como agentes farmacológicos. Por tanto, usando el compuesto selectivo para delta IC87114 y los ratones p110 δ ^{D910A}, Ali *et al.* (Nature, 431: 1007-1011 (2002)) han demostrado que delta desempeña un papel crítico en un modelo murino de enfermedad alérgica. En ausencia de delta funcional, la anafilaxia cutánea pasiva (PCA) se reduce significativamente y puede atribuirse a una reducción en la activación y desgranulación de mastocitos inducida por alérgenos-IgE. Además, se ha mostrado que la inhibición de delta con IC87114 mejora significativamente la inflamación y la enfermedad en un modelo murino de asma usando inflamación de las vías respiratorias inducida por ovoalbúmina (Lee *et al.* FASEB, 20: 455-465 (2006)). Estos datos utilizando el compuesto se corroboraron en ratones mutantes p110 δ ^{D910A} usando el mismo modelo de inflamación alérgica de las vías respiratorias por un grupo diferente (Nashed *et al.* Eur.J.Immunol. 37:416-424 (2007)).

Existe una necesidad de una caracterización adicional de la función de PI3K δ en entornos inflamatorios y autoinmunitarios. Además, la comprensión de PI3K δ requiere una elaboración adicional de las interacciones estructurales de p110 δ , tanto con su subunidad reguladora como con otras proteínas en la célula. Sigue habiendo también una necesidad de inhibidores más potentes y selectivos o específicos de PI3K delta, con el fin de evitar la posible toxicología asociada con la actividad de isozimas p110 alfa (señalización de insulina) y beta (activación de plaquetas). En particular, son deseables inhibidores selectivos o específicos de PI3K δ para explorar el papel de esta isozima adicionalmente y para el desarrollo de productos farmacéuticos superiores para modular la actividad de la isozima.

El documento WO-A-03035075 da a conocer el uso de derivados de quinazolinona para inhibir la actividad de PI3K delta de la isoforma delta de fosfatidilinositol 3-cinasa, y para tratar enfermedades, tales como trastornos de inmunidad e inflamación, en los que PI3K delta desempeña un papel en la función de leucocitos.

El documento WO-A-2007023186 da a conocer derivados de pirazina para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o virales, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, rechazo de injerto o lesiones pulmonares.

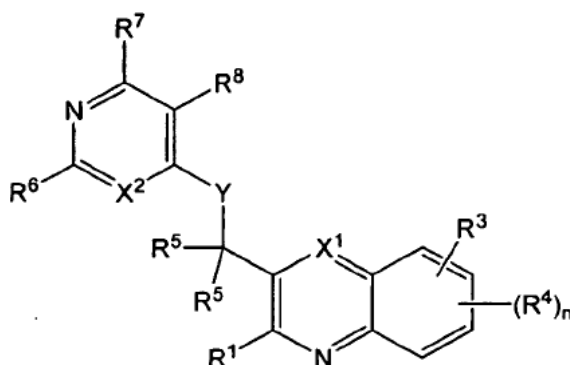
La presente invención comprende una nueva clase de compuestos que tienen la fórmula general



que son útiles para inhibir la actividad biológica de PI3K δ humana. Otro aspecto de la invención es proporcionar compuestos que inhiben PI3K δ selectivamente mientras que tienen una potencia inhibidora relativamente baja frente a las otras isoformas de PI3K. La presente memoria descriptiva también da a conocer métodos de caracterización de la función de PI3K δ humana. La presente memoria descriptiva también da a conocer métodos de modulación

selectiva de la actividad de PI3K δ humana, y promoviendo de ese modo el tratamiento médico de enfermedades mediadas por disfunción de PI3K δ . Otros aspectos y ventajas de la invención resultarán fácilmente evidentes para el experto con experiencia habitual en la técnica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1 que tienen la estructura



5

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X¹ es C(R⁹) o N;

X² es C(R¹⁰) o N;

Y es N(R¹¹), O o S;

10 n es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

15

R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -O(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)fenilo, -O(alquilo C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquilo C₁₋₃)fenilo todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

25

R³ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

30

R⁴ es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

35

R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

40

R⁶ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R^7 se selecciona de H, haloalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I, OR^a , NR^aR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

5 R^8 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

15 R^9 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;

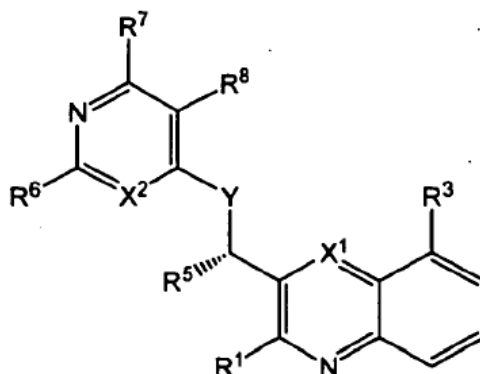
25 R^{10} es H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y

35 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo C_{1-6} sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} .

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la reivindicación 2 que tienen la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

40 X^1 es $C(R^9)$ o N;

X^2 es $C(R^{10})$ o N;

Y es $N(R^{11})$, O o S;

n es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -O(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)fenilo, -O(alquilo C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquilo C₁₋₃)fenilo todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a,

-OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

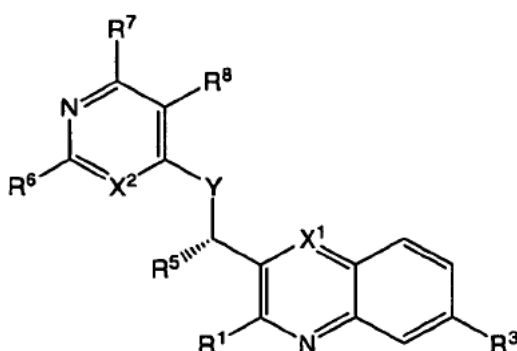
- 5 R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, CO₂R^a, C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, S(=O)R^b, S(=O)₂R^b o S(=O)₂NR^aR^a;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b; y

- 10 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alquilo C₁₋₆ sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la reivindicación 3 que tienen la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- 15 X¹ es C(R⁹) o N;

X² es C(R¹⁰) o N;

Y es N(R¹¹), O o S;

n es 0, 1, 2 ó 3;

- 20 R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

- 25 R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -(alquil C₁₋₃)heterociclo, -O(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquil C₁₋₃)heterociclo, -NR^a(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquil C₁₋₃)heterociclo, -(alquil C₁₋₃)fenilo, -O(alquil C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquil C₁₋₃)fenilo todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

- 35 R³ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

- 40 R⁴ es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-

alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiralquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

10 R⁷ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

15 R⁸ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

20 R⁹ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo

25 C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a,

30 -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

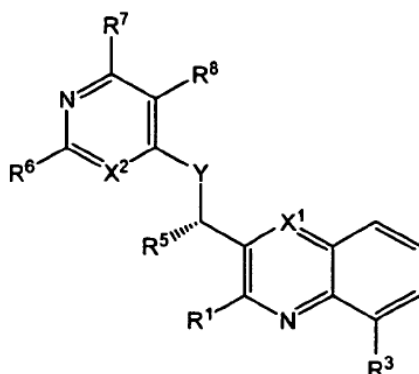
40 R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, CO₂R^a, C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, S(=O)R^b, S(=O)₂R^b o S(=O)₂NR^aR^a;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b; y

45 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alquilo C₁₋₆ sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la reivindicación 4 que tienen la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X¹ es C(R⁹) o N;

X² es C(R¹⁰) o N;

5 Y es N(R¹¹), O o S;

n es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -O(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquilo C₁₋₃)heterociclo, -(alquilo C₁₋₃)fenilo, -O(alquilo C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquilo C₁₋₃)fenilo todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquilo C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquilo C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a,

5 $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O -alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

10 R^9 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a ; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a ;

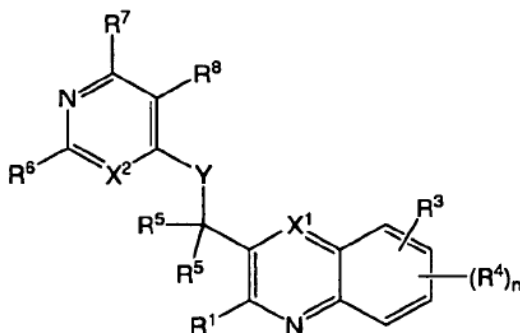
20 R^{10} es H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y

30 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo C_{1-6} sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} .

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos que tienen la estructura:



35 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X^1 es $C(R^9)$ o N;

X^2 es $C(R^{10})$ o N;

Y es $N(R^{11})$, O o S;

n es 0, 1, 2 ó 3;

40 R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O -alquilo C_{1-4} , O -haloalquilo C_{1-4} , NH -alquilo C_{1-4} , N (alquilo

C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

5 R² se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R² se selecciona de alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

10 R³ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

20 R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiralquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

25 R⁶ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

30 R⁸ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

40 R⁹ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

55 R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, CO₂R^a, C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, S(=O)R^b, S(=O)₂R^b o S(=O)₂NR^aR^a;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b; y

R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alquilo C₁₋₆ sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄.

- 5 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, X¹ es C(R⁹) y X² es N.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, X¹ es C(R⁹) y X² es C(R¹⁰).

- 10 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ es fenilo sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el fenilo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ es fenilo.

- 15 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ es fenilo sustituido con R², y el fenilo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ se selecciona de 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxifenilo.

- 20 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

- 25 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

- 30 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

- 35 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S.

- 40 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R¹ se selecciona de piridilo y pirimidinilo.

- 45 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R³ se selecciona de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R³ es H.

- 50 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R³ se selecciona de F, Cl, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆.

NR^aR^a , $-\text{NR}^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a .

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{O}$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-\text{O}$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-\text{NR}^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a .

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^{10} es H.

En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^{10} es ciano, nitro, CO_2R^a , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ o $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$.

15 En otra realización, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación, R^{11} es H.

La presente memoria descriptiva también da a conocer un método de tratamiento de estados o trastornos mediados por PI3K.

En determinadas realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias. En otras realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolia, embolia pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombóticas periféricas y arteriopatía coronaria. Todavía en otras realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de cáncer, cáncer de colon, glioblastoma, carcinoma endometrial, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides, linfoma celular, trastornos linfoproliferativos, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino y leucemia. Aún en otra realización, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de diabetes tipo II. Todavía en otras realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona de enfermedades respiratorias, bronquitis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias o enfermedades autoinmunitarias que comprende la etapa de administrar un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos de vejiga inestable o inflamatoria, afecciones cutáneas con componentes inflamatorias, estados inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunitarias, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia grave, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren y anemia hemolítica autoinmunitaria, estados alérgicos e hipersensibilidad, que comprende la etapa de administrar un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de cánceres que están mediados, son dependientes de o están asociados con actividad de p110 δ , que comprende la etapa de administrar un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

45 Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de cánceres que se seleccionan de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, tumores sólidos y cáncer de mama, que comprende la etapa de administrar un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores como medicamento.

55 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis,

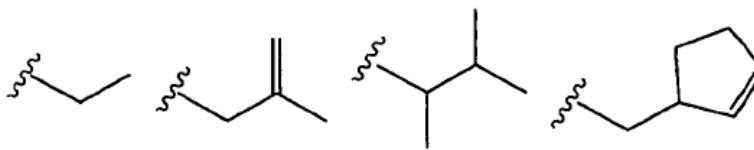
artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias.

Los compuestos de esta invención pueden tener en general varios centros asimétricos y se representan normalmente en forma de mezclas racémicas. Esta invención pretende abarcar mezclas racémicas, mezclas parcialmente racémicas y enantiómeros y diastereómeros separados.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

“Alquilo $C_{\alpha-\beta}$ ” significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de α y un máximo de β átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres, en el que α y β representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección también pueden contener uno o dos dobles o triples enlaces.

- 10 Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen los siguientes:



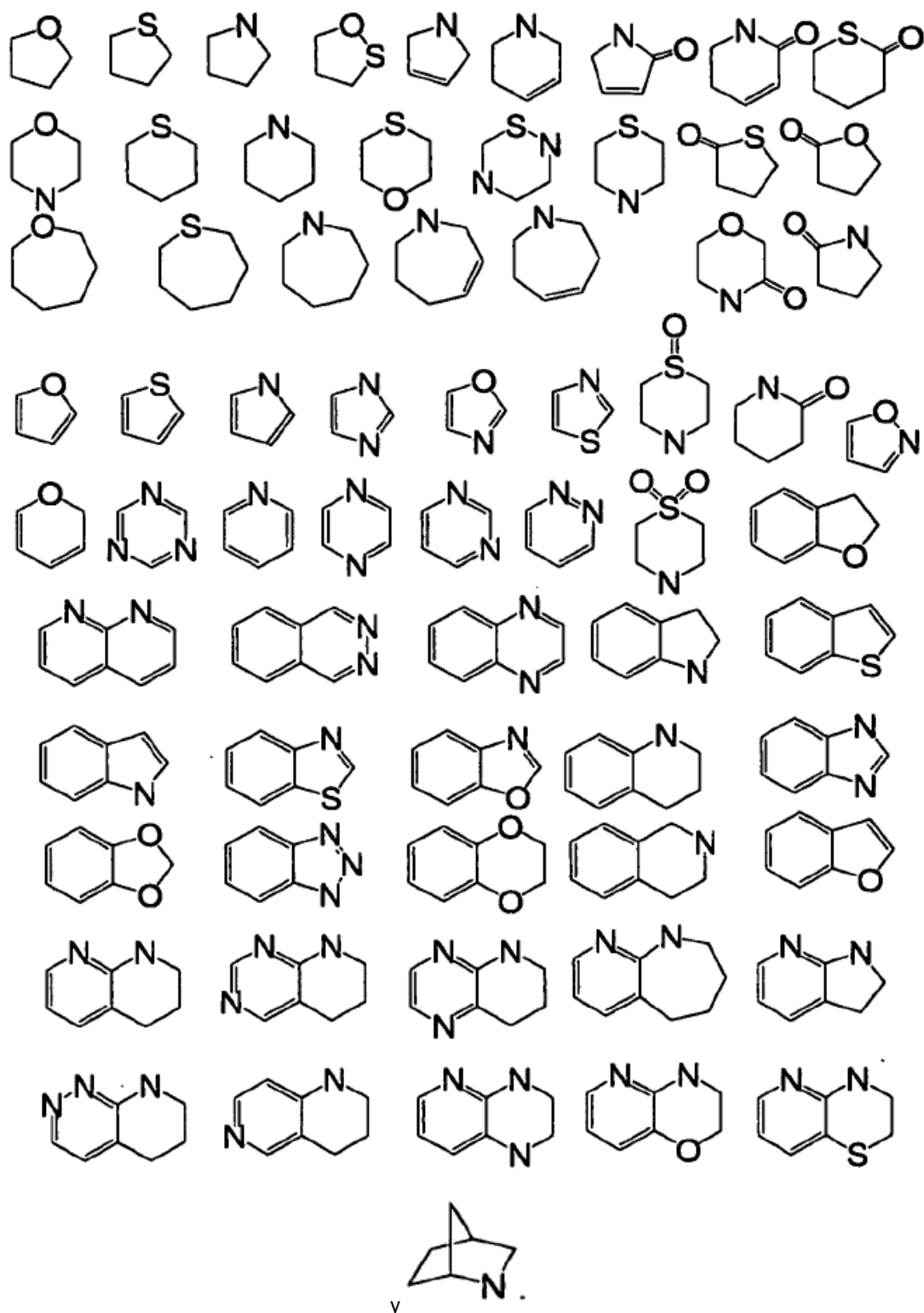
“Grupo benzo”, solo o en combinación, significa el radical divalente C_6H_5 , una representación del cual es $-CH=CH-CH=CH-$, que cuando se une de manera vecina a otro anillo forma un anillo similar a benceno, por ejemplo tetrahidronaftileno e indol.

- 15 Los términos “oxo” y “tioxo” representan los grupos $=O$ (como en carbonilo) y $=S$ (como en tiocarbonilo), respectivamente.

“Halo” o “halógeno” significa un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I.

“Haloalquilo C_{v-w} ” significa un grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que cualquier número (al menos uno) de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena de alquilo se reemplazan por F, Cl, Br o I.

- 20 “Heterociclo” significa un anillo que comprende al menos un átomo de carbono y al menos otro átomo seleccionado de N, O y S. Los ejemplos de heterociclos que pueden encontrarse en las reivindicaciones incluyen los siguientes:



5 “Átomos de nitrógeno disponibles” son los átomos de nitrógeno que son parte de un heterociclo y están unidos por dos enlaces sencillos (por ejemplo piperidina), dejando un enlace externo disponible para la sustitución por, por ejemplo, H o CH₃.

10 “Sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal preparada por medios convencionales, y se conocen bien por los expertos en la técnica. Las “sales farmacológicamente aceptables” incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, incluyendo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético y ácido mandélico.

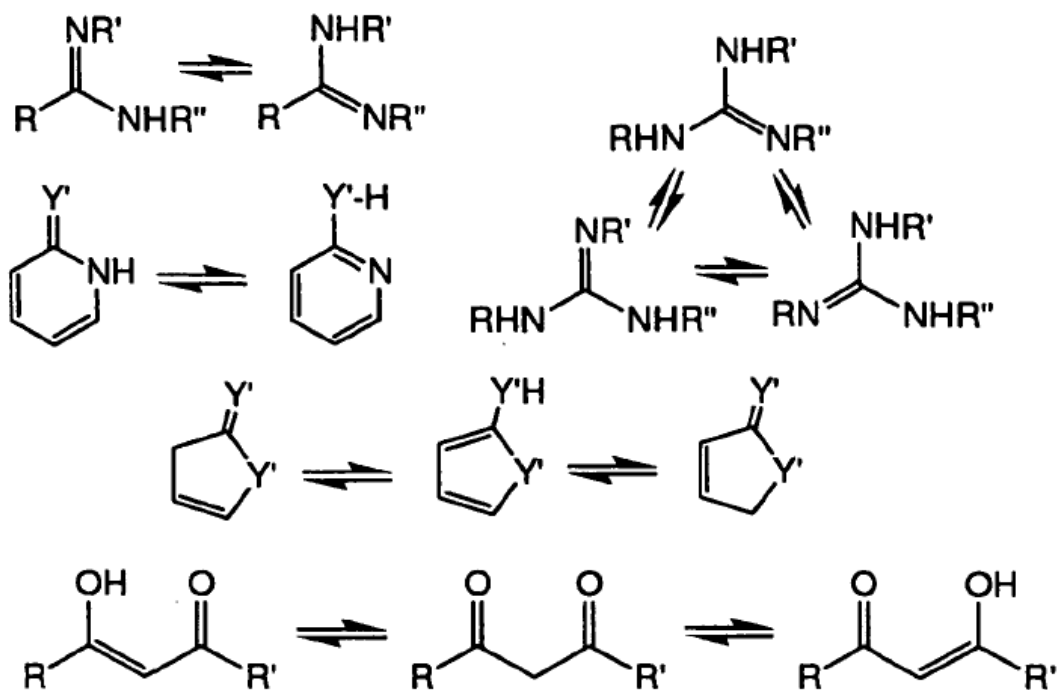
Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxilo, entonces los expertos en la técnica conocen bien los pares de cationes farmacéuticamente aceptables adecuados para el grupo carboxilo e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables", véase a continuación y Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

"Saturado, parcialmente saturado o insaturado" incluye sustituyentes saturados con hidrógenos, sustituyentes completamente insaturados con hidrógenos y sustituyentes parcialmente saturados con hidrógenos.

"Grupo saliente" se refiere generalmente a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como un nucleófilo de amina, un nucleófilo de tiol o un nucleófilo de alcohol. Tales grupos salientes se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de tales grupos salientes incluyen N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos y tosilatos. Se indican grupos salientes preferidos en el presente documento cuando sea apropiado. "Grupo protector" se refiere generalmente a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para impedir que grupos reactivos seleccionados, tales como carboxilo, amino, hidroxilo y mercapto, experimenten reacciones no deseadas, tales como nucleófilas, electrófilas, de oxidación y de reducción. Se indican grupos protectores preferidos en el presente documento cuando sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenilalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo y sililo. Los ejemplos de aralquilo incluyen bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrilo, que pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, nitro, acilamino y acilo, y sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antraceno, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo y durenilo. Los ejemplos de radicales cicloalquenilalquilo o cicloalquilenilalquilo sustituido, que tienen preferiblemente 6-10 átomos de carbono, incluyen ciclohexenilmetilo. Los grupos acilo, alcoxicarbonilo y aralcoxicarbonilo adecuados incluyen benciloxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, iso-butoxicarbonilo, benzoílo, benzoílo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo y ftaloílo. Puede usarse una mezcla de grupos protectores para proteger el mismo grupo amino, de manera que un grupo amino primario puede protegerse mediante tanto un grupo aralquilo como un grupo aralcoxicarbonilo. Los grupos protectores de amino también pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos, por ejemplo, 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo y maleimidilo y en el que estos grupos heterocíclicos pueden incluir además anillos de arilo y cicloalquilo adjuntos. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono, di o trisustituidos, tales como nitroftalimidilo. También pueden protegerse grupos amino frente a reacciones no deseadas, tales como oxidación, a través de la formación de una sal de adición, tal como clorhidrato, ácido toluenosulfónico y ácido trifluoroacético. Muchos de estos grupos protectores de amino también son adecuados para proteger grupos carboxilo, hidroxilo y mercapto. Por ejemplo, grupos aralquilo. Grupos alquilo también son grupos adecuados para proteger grupos hidroxilo y mercapto, tales como terc-butilo. Grupos protectores de sililo son átomos de silicio opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Los grupos protectores de sililo adecuados incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenildimetilsililo. La sililación de un grupo amino proporciona grupos mono o disililamino. La sililación de compuestos de aminoalcohol puede conducir a un derivado de N,N,O-trisililo. La eliminación de la función sililo de una función silil éter se logra fácilmente mediante tratamiento con, por ejemplo, un reactivo de hidróxido de metal o fluoruro de amonio, o bien como una etapa de reacción diferenciada o bien *in situ* durante una reacción con el grupo alcohol. Agentes de sililación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butil-dimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenildimetilsililo o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Los expertos en la técnica conocen bien métodos para la sililación de aminas y la eliminación de grupos protectores de sililo. Los expertos en la técnica de química orgánica también conocen bien métodos de preparación de estos derivados de amina a partir de los correspondientes aminoácidos, amidas de aminoácido o ésteres de aminoácido incluyendo química de aminoácido/éster de aminoácido o de aminoalcohol.

Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afectarán a la parte restante de la molécula. Estos métodos se conocen bien en la técnica e incluyen hidrólisis ácida e hidrogenólisis. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloxycarbonilo mediante hidrogenólisis utilizando un carbono en un sistema de disolventes adecuado tal como un alcohol y ácido acético, o mezclas de los mismos. Un grupo protector de t-butoxicarbonilo puede eliminarse utilizando un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano o cloruro de metileno. La sal de amino resultante puede neutralizarse fácilmente para producir la amina libre. Puede eliminarse un grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo y 4-metoxifenilmetilo, en condiciones de hidrólisis e hidrogenólisis bien conocidas por los expertos en la técnica.

Debe indicarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos amidina y guanidina cíclicos y acíclicos y grupos heteroarilo sustituidos con heteroátomos (Y' = O, S, NR) que se ilustran en los siguientes ejemplos:



y aunque se nombre, describa, presente y/o reivindique una forma en el presente documento, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas de manera inherente en tal nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

- 5 La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen listas de especies que usan la expresión "seleccionado de . . . y . . ." y "es . . . o . . ." (denominados algunas veces grupos de Markush). Cuando se usa esta expresión en la solicitud, a menos que se establezca lo contrario pretende incluir el grupo como un todo, o cualquier miembro individual del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de esta expresión es meramente para fines de abreviatura y no pretende limitar de ningún modo la eliminación de subgrupos o elementos individuales según sea necesario.
- 10

Parte experimental

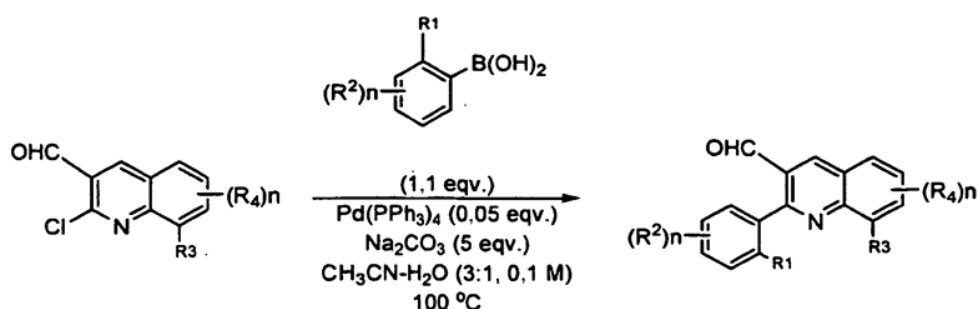
Se usan las siguientes abreviaturas:

- | | |
|---------------------|---|
| ac. - | acuoso |
| BINAP - | 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo |
| 15 conc. - | concentrado |
| DCM | diclorometano |
| DMF - | N,N-dimetilformamida |
| Et ₂ O - | dietil éter |
| EtOAc - | acetato de etilo |
| 20 EtOH - | alcohol etílico |
| h - | hora(s) |
| min. - | minutos |
| MeOH - | alcohol metílico |
| ta | temperatura ambiente |
| 25 sat. - | saturado |
| THF - | tetrahidrofurano |

General

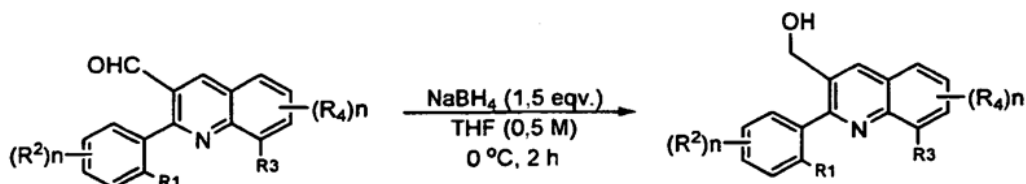
Pueden obtenerse reactivos y disolventes usados a continuación a partir de fuentes comerciales. Se registraron espectros de ^1H -RMN en un espectrómetro de RMN Bruker 400 MHz y 500 MHz. Se tabulan picos significativos en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho), constante(s) de acoplamiento en hertzios (Hz) y número de protones. Se notifican los resultados de espectrometría de masas como la razón de la masa con respecto a la carga, seguida por la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis), se realizó un análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) en un espectrómetro de masas de electropulverización CL/EMD de Agilent serie 1100. Pudieron analizarse todos los compuestos en el modo ESI positivo usando acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1% como disolvente de suministro. Se llevó a cabo HPLC analítica de fase inversa usando un instrumento Agilent serie 1200 en una columna Eclipse XDB-C 18 de $5\ \mu\text{m}$ ($4,6 \times 150\ \text{mm}$) de Agilent como fase estacionaria y eluyendo con acetonitrilo:H₂O con TFA al 0,1%. Se llevó a cabo HPLC semi-preparativa de fase inversa usando un instrumento Agilent serie 1100 en una columna de $10\ \mu\text{m}$ C18 ($250 \times 21,20\ \text{mm}$) Gemini™ de Phenomenex como fase estacionaria y eluyendo con acetonitrilo:H₂O con TFA al 0,1%.

15 Procedimiento A



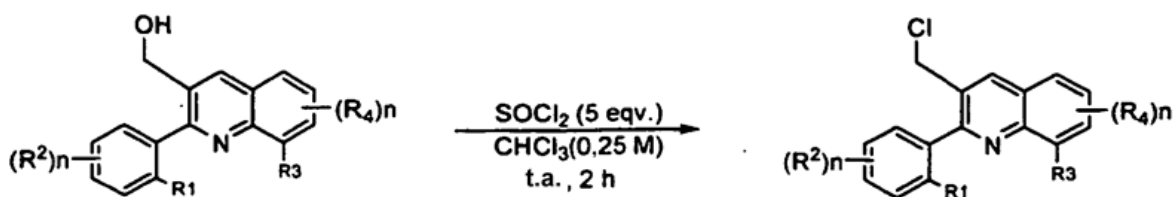
Se calentó una mezcla de 2-cloro-quinolin-3-carbaldehído (1 eq.), ácido arilborónico (1,1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5 mol %) y carbonato de sodio (sol. ac. 2 M, 5,0 eq.) en CH₃CN-agua (3:1, 0,1 M) a 100°C bajo N₂ durante varias horas. Se repartió la mezcla entre EtOAc y H₂O, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc del 0% al 25% en hexano para proporcionar 2-arylquinolin-3-carbaldehídos.

Procedimiento B



Se añadió borohidruro de sodio sólido (1,5 eq.) a una disolución de 2-arylquinolin-3-carbaldehído (1 eq.) en THF (0,5 M) a 0°C y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Se extinguió la reacción mediante adición de agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 veces). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el 50% de EtOAc en hexano para proporcionar (2-arylquinolin-3-yl)metanoles.

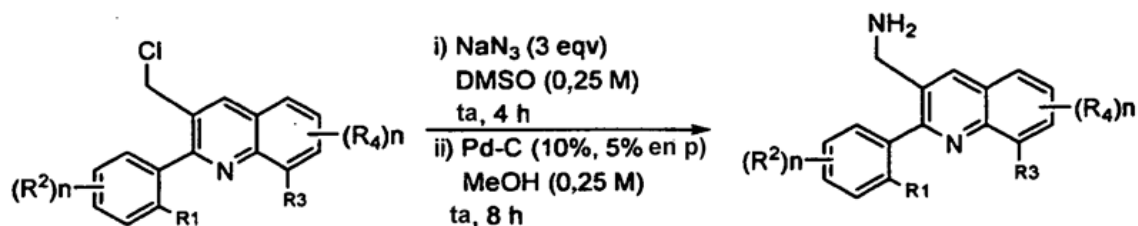
30 Procedimiento C



Se trató (2-arylquinolin-3-yl)metanol (1 eq.) en CHCl₃ (0,25 M) con SOCl₂ (5 eq.) a t.a. durante 2 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc y disolución ac. saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep usando un gradiente del 0

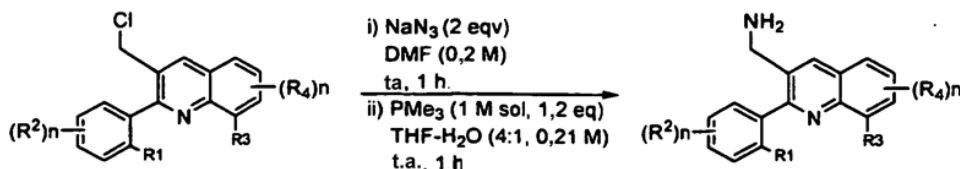
al 100% de EtOAc en hexano para proporcionar 3-(clorometil)-2-arylquinolinas.

Procedimiento D



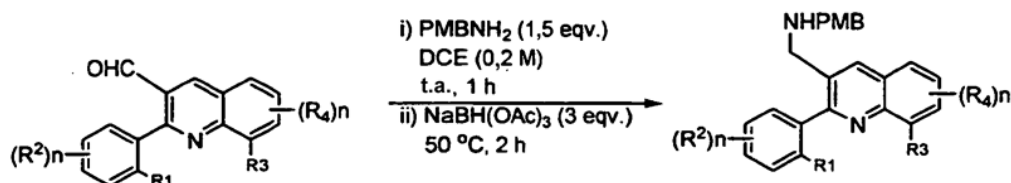
- 5 A una disolución de 3-(clorometil)-2-arylquinolina (1 eq.) en DMSO (0,25 M) se le añadió NaN_3 (3 eq.) a ta y se agitó la mezcla durante 4 h a ta. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc (2 veces) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 veces), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH y se trató con Pd-C al 10% (5% en peso) y entonces se agitó la mezcla bajo un globo de H_2 durante la noche. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite seguido por eliminación de disolventes para dar (2-arylquinolin-3-il)metanaminas.

10 Procedimiento E



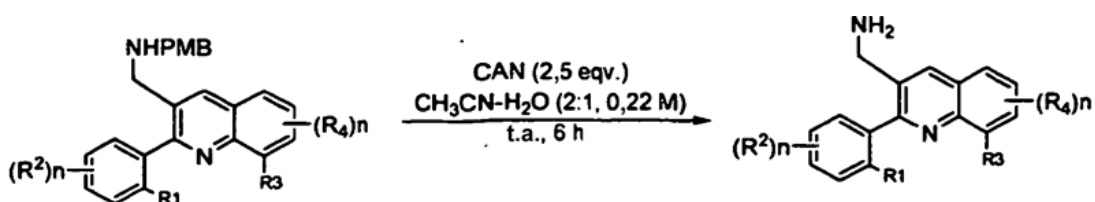
- 15 A una disolución con agitación de 3-(clorometil)-2-arylquinolina (1 eq.) en 16 ml de DMF se le añadió NaN_3 (2 eq.) a ta. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc y H_2O . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(azidometil)-2-arylquinolinas. Se siguió con el producto bruto sin purificación para la siguiente etapa. A una disolución con agitación de 3-(azidometil)-2-arylquinolina en THF- H_2O (4:1, 0,21 M) se le añadió gota a gota PMe_3 (disolución 1,0 M en THF, 1,2 eq.) a ta y se agitó la mezcla a ta durante 1 h. A la mezcla se le añadió EtOAc y se extrajo la mezcla con HCl 1 N (2 veces). Se neutralizaron los extractos combinados con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajeron con EtOAc (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un jarabe oscuro. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar (2-arylquinolin-3-il)metanaminas.

Procedimiento F



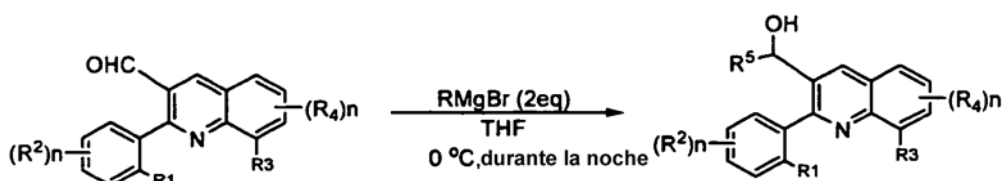
- 25 Se agitó una mezcla de 2-arylquinolin-3-carbaldehído (1 eq.), DCE (0,2 M) y PMBNH_2 (1,5 eq.) a ta. Tras 1 h, a la mezcla se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 eq.) y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 h. A la mezcla se le añadió NaHCO_3 ac. saturado y se agitó la mezcla durante 15 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ usado un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano para proporcionar N-(4-metoxibencil)(2-arylquinolin-3-il)metanaminas.

Procedimiento G



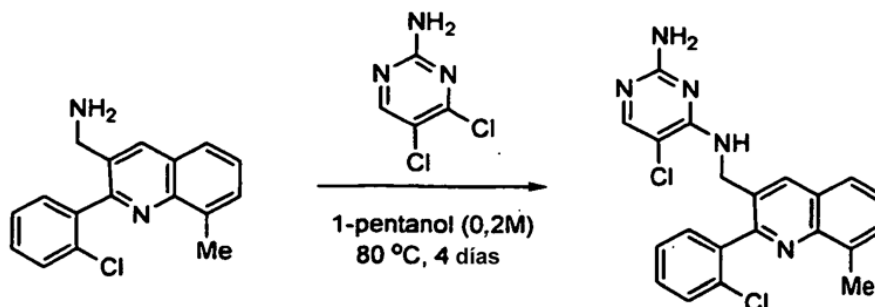
Se agitó una mezcla de N-(4-metoxibencil)(2-arylquinolin-3-il)metanamina (1 eq.) y nitrato de amonio-cerio (iv) (3,5 eq.) en CH₃CN-H₂O (2:1, 0,22 M) a ta durante 24 h. A la mezcla se le añadió HCl 0,5 M (12 eq.) y se lavó la mezcla con CH₂Cl₂ (3 veces) para eliminar el 4-metoxibenzaldehído producido. Entonces se extrajo la fracción orgánica con HCl 0,5 M (2 veces). Se basificó la fase acuosa ácida combinada a pH 9,0 con NaOH 2 N. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía columna en una columna Redi-Sep™ usando un gradiente del 0 al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar (2-arylquinolin-3-il)metanaminas.

Procedimiento K



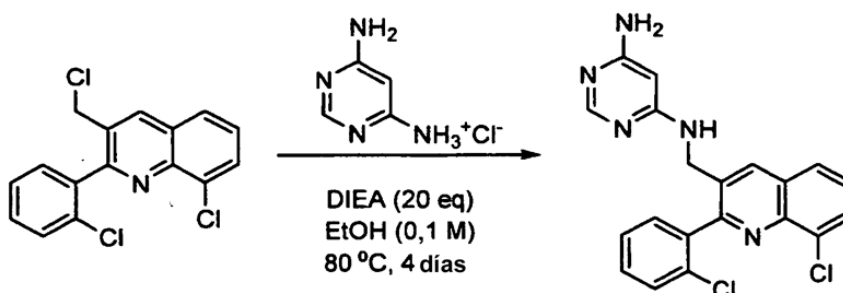
A una mezcla de 2-fenilquinolin-3-carbaldehído (1,0 eq) en THF (0,28 M) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de un reactivo de Grignard (3 M, 2 eq.) y se agitó la reacción durante la noche antes de extinguirse con disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano, 1/1) para proporcionar 1-(2-fenilquinolin-3-il)alcoholes.

Ejemplo 1: Preparación de 5-cloro-N4-((2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina



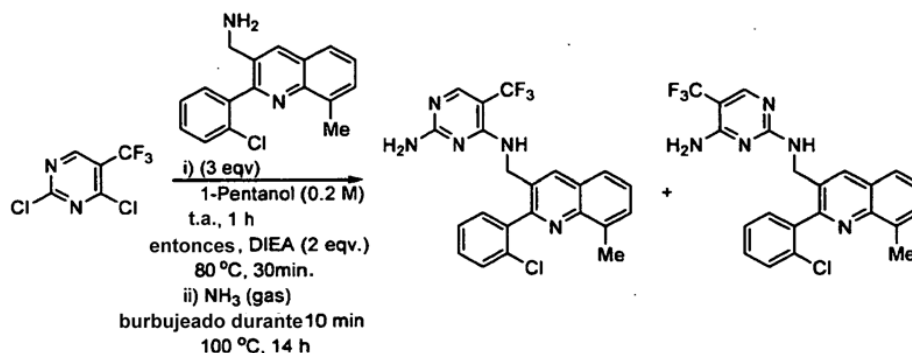
Se agitó una mezcla de (2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metanamina (0,050 g, 0,18 mmol) y 4,5-dicloro-2-aminopirimidina (0,029 g, 0,18 mmol, 1 eq.) en 1-pentanol (0,9 ml) a 80°C durante 4 días. Tras la purificación, se obtuvo 5-cloro-N4-((2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina [Cl₅₀ de PI3Kδ = 165 nM] como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,18 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,72 (1 H, s), 7,45-7,64 (7 H, m), 7,28 (1 H, t, J=5,9 Hz), 6,02 (2 H, s), 4,46 (2 H, d, J=18,8 Hz), 2,65 (3 H, s). Espectro de masas (ESI) m/e = 410,0 y 412,1 (M+1)

Ejemplo 2: Preparación de N4-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)-metil)pirimidin-4,6-diamina



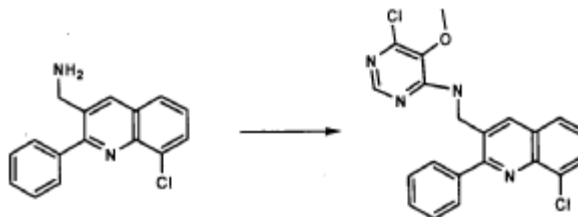
Se preparó según el procedimiento H usando 8-cloro-3-(clorometil)-2-(2-clorofenil)quinolina (0,035 g, 0,11 mmol), clorhidrato de 4,6-diaminopirimidina (0,032 g, 0,22 mmol, 2 eq.) y DIEA (0,55 ml, 2,2 mmol, 20 eq.) en etanol (1 ml). Se obtuvo N4-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)pirimidin-4,6-diamina [Cl_{50} de $PIK\delta = 6868$ nM] tras la purificación como un sólido de color blanco. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,32 (1 H, s), 8,05 (1 H, dd, $J=8,4, 1,0$ Hz), 7,95 (1 H, dd, $J=7,4, 1,2$ Hz), 7,84 (1 H, s), 7,51-7,67 (5 H, m), 7,24 (1 H, s), 6,19 (2 H, s), 5,32 (1 H, s), 4,33 (1 H, s). Espectro de masas (ESI) $m/e = 396,1$ y $398,0$ ($M+1$)

Ejemplos 3 y 4: Preparación de N4-((2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina y N2-((2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina:



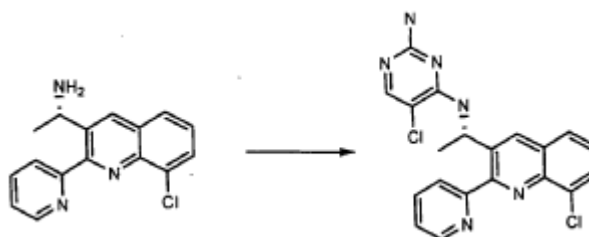
Se agitó una mezcla de (2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metanamina (81,1 mg, 0,261 mmol), 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (51,6 mg, 0,261 mmol) y DIEA (0,09 ml, 0,52 mmol, 2 eq.) en 1-pentanol (1,3 ml) a 80°C durante 30 min. Se transfirió la mezcla a un recipiente de presión y se burbujó gas amoniacal a través de la mezcla a ta durante 15 min. Se agitó la mezcla a 100°C 14 h. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min. como eluyente para proporcionar N4-((2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina [Cl_{50} de $PI3K\delta = 127$ nM] como un sólido de color amarillo claro (ejemplo 3) y N2-((2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina [Cl_{50} de $PI3K\delta = 2825$ nM] (ejemplo 4) como un sólido de color amarillo claro. Para el ejemplo 3: 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 8,12 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, $J=0,8$ Hz), 7,82 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,43 - 7,65 (6 H, m), 7,17 (1 H, t, $J=5,7$ Hz), 6,57 (2 H, s. a.), 4,51 (2 H, t, $J=5,9$ Hz), 2,65 (3 H, s); espectro de masas (ESI) $m/e = 444,1$ ($M + 1$). Para el ejemplo 4: 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 8,17 - 8,28 (1 H, m), 8,00 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,23 - 7,72 (7 H, m), 6,68 (2 H, s), 4,39 (2 H, s), 2,65 (3 H, s); espectro de masas (ESI) $m/e = 444,1$ ($M + 1$).

Ejemplo 5: 6-Cloro-N-((8-cloro-2-fenilquinolin-3-il)metil)-5-metoxipirimidin-4-amina



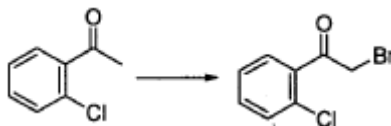
Se trató una mezcla de (8-cloro-2-fenilquinolin-3-il)metanamina (0,035 g, 0,13 mmol) en n-butanol (3 ml) con DIEA (0,046 ml, 0,26 mmol, 2,0 eq.) seguido por 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina (0,025 g, 0,14 mmol, 1 eq.) a 100°C durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ usando un gradiente del 0 al 100% de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (89:9:1) en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 6-cloro-N-((8-cloro-2-fenilquinolin-3-il)metil)-5-metoxipirimidin-4-amina como un sólido de color blanco. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,20 (t, 1 H), 8,02-8,04 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,93-7,95 (m, 1 H), 7,70 (d, $J=6,60$, 1 H), 7,46 - 7,61 (m, 1 H), 4,73 (d, $J=5,71$, 2 H), 2,51 (s, 3 H), espectro de masas (ESI) $m/e = 412$ ($M + 1$).

Ejemplo 6: 5-Cloro-N4-((S)-1-(8-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)pirimidin-2,4-diamina

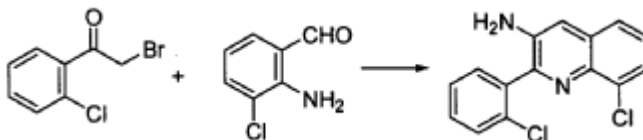


Se trató una mezcla de (1S)-1-(8-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etanamina (0,090 g, 0,32 mmol) en n-butanol (3 ml) con DIEA (0,11 ml, 0,64 mmol, 2,0 eq.), seguido por 4,5-dicloropirimidin-2-amina (0,062 g, 0,38 mmol, 1,2 eq.) a 100°C durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ usando un gradiente del 0 al 100% de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (89:9:1) en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 5-cloro-N4-((S)-1-(8-cloro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)pirimidin-2,4-diamina [Cl₁₅₀ de PI3Kδ = 105 nM] como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (DMSO-d⁶) δ ppm 8,65 - 8,76 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,11 - 8,20 (m, 1 H), 8,07 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,91 - 8,00 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,62 (t, J=8,02 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 6,03 - 6,25 (m, 1 H), 1,38 - 1,63 (d, J=7,04, 3 H), espectro de masas (ESI) m/e = 412 (M + 1).

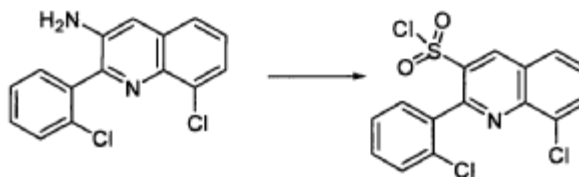
Ejemplo 7



A 1-(2-clorofenil)etanona (11,9 g, 76,97 mmol) en CH₂Cl₂ (140 ml) se le añadió tribromuro de piridinio (29,5 g, 92,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se repartió la mezcla entre CH₂Cl₂ y H₂O. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se concentraron y la cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂-hexano 3:7, dio 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona, ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,58 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 4,53 (s, 2H). Espectro de masas (ESI) m/e = 234,9 (M + 1).



A piridina (2,1 ml, 26 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (6,1 g, 26 mmol) en EtOH (40 ml) gota a gota a lo largo de 10 min. Se calentó la mezcla resultante a 60~70°C durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron piridina (1,25 ml), 2-amino-3-clorobenzaldehído (3,72 g, 24,0 mmol) y DMAP (0,05 g, cat.). Se calentó la mezcla a reflujo durante 48 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió pirrolidina (4,60 ml, 55,0 mmol). Tras calentar a reflujo durante la noche, se concentró la mezcla resultante. Se repartió el residuo entre NaHCO₃ acuoso saturado y CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se concentraron. La cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice, usando EtOAc-hexano 3:7, dio 8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-amina, ¹H-RMN (DMSO-d⁶) δ 7,67 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,46 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Hz, 1H), 5,32 (a, 2H). Espectro de masas (ESI) m/e = 289,0 (M + 1).

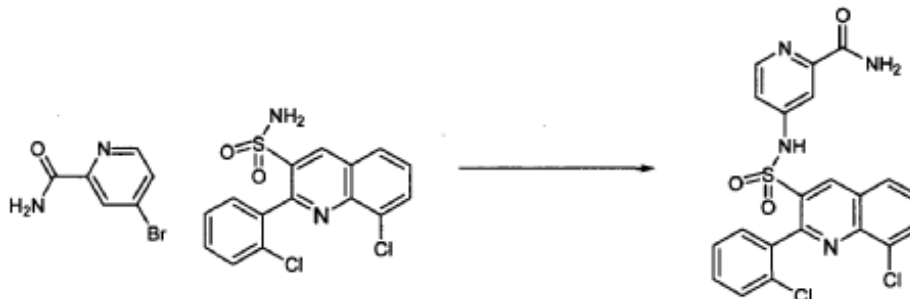


Se disolvió 8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-amina (3,5 g, 12 mmol) en acetonitrilo (49,0 ml) y ácido acético (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl (conc. 3 ml, 85 mmol) para producir una mezcla cremosa. A 0°C, se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (1,0 g, 15 mmol) en 2,0 ml de agua a lo largo de 1 min. La temperatura ascendió hasta 5°C durante la adición. Se siguió agitando durante 30 min. Se vertió una disolución saturada de SO₂ (16 g, 254 mmol) en ácido acético (30 ml, 520 mmol) en la mezcla de reacción. Entonces, se añadió una disolución de cloruro de cobre (II) dihidratado (1,0 g, 6 mmol) en 1,25 ml de agua. Tras agitar durante 2,5 h se filtraron los sólidos formados en la mezcla y se aclararon con 6 ml de acetonitrilo, 6 ml de agua y 6 ml de acetonitrilo. Se secaron los sólidos para proporcionar cloruro de 8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-sulfonilo, ¹H-RMN (DMSO-d⁶) δ 8,88 (s, 1 H), 8,15 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,64 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,33 (t, J= 7,3 Hz, 1H). Espectro de masas (ESI) m/e = 372,0 (M + 1).



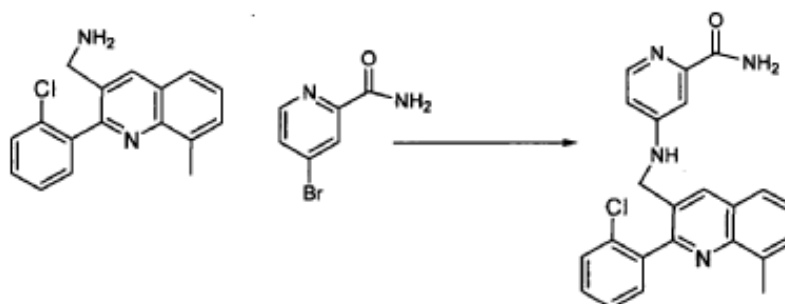
Se agitó la mezcla de cloruro de 8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-sulfonilo (2,3 g, 6,2 mmol), hidróxido de amonio

(50 ml) y acetonitrilo (50 ml) en un matraz sellado y se calentó a 100°C durante la noche. Se evaporaron los disolventes y se filtró el sólido y se aclaró con agua. Se secaron los sólidos y se recogieron como producto puro 8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-sulfonamida, ¹H-RMN (DMSO-d⁶) δ 9,11 (s, 1 H), 8,27 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,78 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 2 H), 7,40-7,59 (m, 4 H). Espectro de masas (ESI) m/e = 352,9 (M + 1).



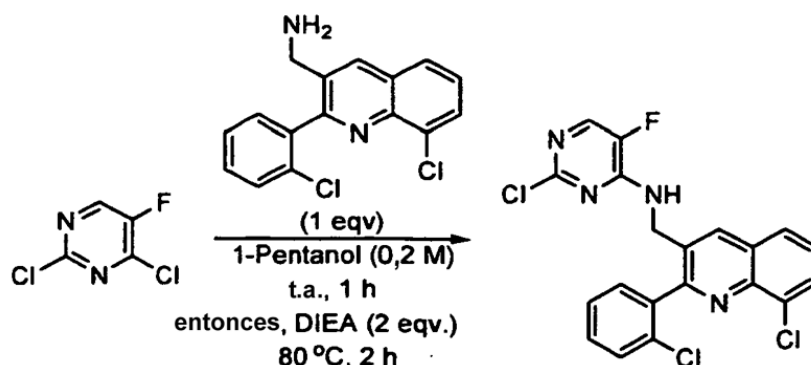
5 Se cargó el matraz con aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (53,2 mg, 51,4 μmol), carbonato de cesio (402 mg, 1,23 mmol), 4-bromo-picolinamida (103,4 mg, 0,514 mmol), 8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-sulfonamida (200 mg, 0,566 mmol), tBuXPhos (37,0 mg, 77,2 μmol) y se llenó con N₂. Entonces se añadió tolueno (15,0 ml) y se burbujeó N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Se calentó la mezcla a 100°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente, se diluyó con CH₂Cl₂-MeOH (1:1, 25 ml), se filtró a través de un lecho de Celite™. Se concentró la mezcla y se diluyó el residuo con MeOH. Se purificó la disolución mediante HPLC, 20%-70% de B en 35 min. Se concentraron las fracciones recogidas y se neutralizaron añadiendo NaHCO₃ ac. La filtración y el aclarado con agua dieron 4-(8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-sulfonamido)picolinamida, ¹H-RMN (MeOD) δ 9,33 (s, 1 H), 8,21(d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1 H), 7,36-7,50 (m, 6 H), 7,08 (d, J= 8,0 Hz, 1H). Espectro de masas (ESI) m/e = 472,9 (M + 1).

Ejemplo 8



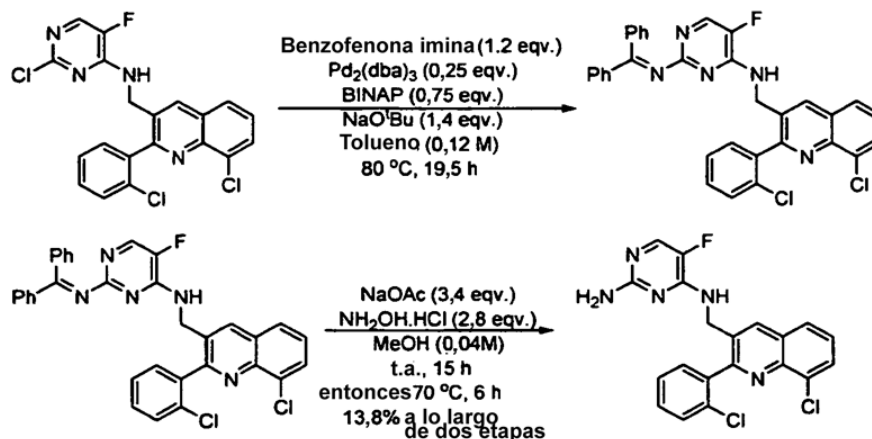
20 Se cargó el matraz con (2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metanamina (100,0 mg, 0,354 mmol), obtenida a partir de A-1216 US PSP, procedimiento D, 4-bromopicolinamida (92 mg, 0,460 mmol), diisopropiltilamina (0,080 ml, 0,460 mmol) y 1-butanol (2,0 ml) y se selló. Se sometió la mezcla a microondas a 180°C durante 4 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla y se diluyó el residuo con MeOH. Se purificó la disolución mediante HPLC, 25%-45% de B en 35 min. Se concentraron las fracciones recogidas y se disolvieron en CH₂Cl₂, se neutralizaron mediante lavado con NaHCO₃ ac. Se secó la fase de CH₂Cl₂, se concentró y dio 4-((2-(2-clorofenil)-8-metilquinolin-3-il)metilamino)picolinamida, ¹H-RMN (MeOD) δ 8,21 (s, 1 H), 8,01(d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,62 (m, 6 H), 7,20 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J= 5,6, 2,4 Hz, 1H) 4,42 (d, J= 11,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J= 11,0 Hz, 1H), 2,73 (s, 1 H). Espectro de masas (ESI) m/e = 403,1 (M + 1).

Ejemplo 9: Preparación de N4-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina: 2-cloro-N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina



Se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,06548 g, 0,3922 mmol), 8-chloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metanamina (0,1189 g, 0,3922 mmol) y n,n-diisopropiletilamina (0,1366 ml, 0,7843 mmol) en 2 ml de 1-pentanol a 80°C. Tras 2 h a 80°C, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un jarabe de color amarillo. Se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0-100% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min. como eluyente para dar el reactivo recuperado, 2-cloro-N-((8-chloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina como un sólido de color blanquecino: ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,58 (1 H, s. a.), 8,48 (1 H, s), 8,03 - 8,12 (2 H, m), 7,97 (1 H, dd, J=7,3, 1,0 Hz), 7,64 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,56 (1 H, dd, J=7,6, 1,5 Hz), 7,40 - 7,51 (3 H, m), 4,46 - 4,64 (2 H, m); CL-EM (ESI) m/z 433,0 y 435,0 [M+H]⁺.

N4-((8-Chloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina



Se cargó un tubo Schlenk con 2-chloro-N-((8-chloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina (0,1027 g, 0,2368 mmol), benzofenona-imina (0,04751 ml, 0,2842 mmol), tris(dibencilidena)acetona)-dipaladio (0) (0,05421 g, 0,05920 mmol), rac-2,2-bis(difenilfosfina)-1,1-binaftilo (0,1106 g, 0,1776 mmol), terc-butóxido de sodio (0,03186 g, 0,3315 mmol) y 2 ml de tolueno y se purgó la mezcla con argón y se agitó a 80°C. Tras 19,5 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (40 ml), se filtró, se aclaró con Et₂O (40 ml) y se concentró a presión reducida para dar N4-((8-chloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-N2-(difenilmetileno)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina como un jarabe de color naranja: CL-EM m/z 578,0 y 580,1 [M+H]⁺. El jarabe de color naranja se llevó en bruto sin purificación para la siguiente etapa.

A una disolución de N4-((8-chloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-N2-(difenilmetileno)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina (0,1370 g, 0,237 mmol) en 6 ml de MeOH a temperatura ambiente se le añadió acetato de sodio anhidro (0,0661 g, 0,805 mmol) seguido por clorhidrato de hidroxilamina (0,0461 g, 0,663 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Entonces se calentó la mezcla a reflujo. Tras 6 h a 70°C, se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna en una columna Redi-Sep™ de 40 g usando un gradiente del 0-100% de EtOAc en hexano a lo largo de 14 min. y entonces el 100% isocrático de EtOAc durante 10 min. como eluyente para dar N4-((8-chloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina como un jarabe de color amarillo y se purificó el jarabe de color amarillo mediante HPLC semi-preparativa en una columna Gemini™ 10 μ C18 (250 x 21,2 mm, 10 μm) usando un gradiente del 10-90% de CH₃CN (0,1% de TFA) en agua (0,1% de TFA) a lo largo de 28 min. como eluyente para dar el producto deseado como una sal de TFA. Se trató el producto purificado como sal de TFA con NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O (30 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida para dar N4-((8-chloro-2-(2-clorofenil)quinolin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina como una película de color amarillo claro: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 (1 H, s), 8,07 (1 H, dd, J=8,4, 1,2 Hz), 7,95

(1 H, dd, J=7,5, 1,3 Hz), 7,48 - 7,67 (7 H, m), 5,76 (2 H, s. a.), 4,42 (2 H, d, J=19,4 Hz); CL-EM (ESI) m/z 414,0 y 416,0 [M+H]⁺.

Ensayos biológicos

Expresión recombinante de PI3K

- 5 Se expresaron conjuntamente con p85 subunidades p110 de longitud completa de PI3K α , β y δ , marcadas en el extremo N-terminal con etiqueta de poliHis, con vectores de expresión de baculovirus en células de insecto sf9. Se purificaron heterodímeros P110/p85 mediante cromatografía Ni-NTA, Q-HP, Superdex-100 secuenciales. Se almacenaron las isozimas α , β y δ purificadas a -20°C en Tris 20 mM, pH 8, NaCl 0,2 M, glicerol al 50%, DTT 5 mM, colato de Na 2 mM. Se expresó PI3K γ truncada, residuos 114-1102, marcada en el extremo N-terminal con etiqueta
- 10 de poliHis, con baculovirus en células de insecto Hi5. Se purificó la isozima γ mediante cromatografía Ni-NTA, Superdex-200, Q-HP secuenciales. Se almacenó la isozima γ congelada a -80°C en NaH₂PO₄, pH 8, NaCl 0,2 M, etilenglicol al 1%, β -mercaptoetanol 2 mM.

	Alfa	Beta	Delta	Gamma
Tris 50 mM	pH 8	pH 7,5	pH 7,5	pH 8
MgCl ₂	15 mM	10 mM	10 mM	15 mM
Colato de Na	2 mM	1 mM	0,5 mM	2 mM
DTT	2 mM	1 mM	1 mM	1 mM
ATP	1 uM	0,5 uM	0,5 uM	1 uM
PIP2	nada	2,5 uM	2,5 uM	nada
Tiempo	1 h	2 h	2 h	1 h
[Enzima]	15 nM	40 nM	15 nM	50 nM

Ensayos enzimáticos *in vitro*.

- 15 Se realizaron los ensayos en 25 μ l con las concentraciones finales anteriores de componentes en placas de polipropileno de color blanco (Costar 3355). El fosfoaceptor de fosfatidilinositol, PtdIns(4,5)P₂ P4508, era de Echelon Biosciences. La actividad ATPasa de las isozimas alfa y gamma no se estimuló en gran medida mediante PtdIns(4,5)P₂ en estas condiciones y por tanto se omitió del ensayo de estas isozimas. Se disolvieron los compuestos de prueba en dimetilsulfóxido y se diluyeron con diluciones en serie de tres veces. Se añadió el compuesto en DMSO (1 μ l) por pocillo de prueba, y se determinó la inhibición en relación con reacciones que no
- 20 contenían compuesto, con y sin enzima. Tras la incubación del ensayo a temperatura ambiente, se detuvo la reacción y se determinó el ATP residual mediante la adición de un volumen igual de kit de bioluminiscencia de ATP comercial (Perkin Elmer EasyLite) según las instrucciones del fabricante, y se detectó usando un luminómetro AnalystGT.

Compuesto	CI50
25 2-cloro-N-((8-cloro-2-(2-clorofenil)-3-quinolinil)metil)-5-fluoro-4-pirimidinamina	3,233255
N4-((8-cloro-2-(2-clorofenil)-3-quinolinil)metil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina	0,913299
4-(((8-cloro-2-(2-clorofenil)-3-quinolinil)sulfonil)amino)-2-piridincarboxamida	>40,000000
4-(((2-(2-clorofenil)-8-metil-3-quinolinil)metil)amino)-2-piridincarboxamida	15,25396
6-cloro-N-((8-cloro-2-fenil-3-quinolinil)metil)-5-metoxi-4-pirimidinamina	0,724173
30 5-cloro-N4-((1S)-1-(8-cloro-2-(2-piridinil)-3-quinolinil)etil)-2,4-pirimidindiamina	0,105919

Proliferación de células B humanas estimulada por anticuerpos anti-IgM

Células B humanas aisladas:

PBMC aisladas de Leukopac o de sangre reciente humana. Células B humanas aisladas usando el protocolo de Miltenyi y el kit de aislamiento II de células B. Se purificaron células B humanas usando una columna AutoMacs.

- 35 *Activación de células B humanas*

- Usar una placa de fondo plano de 96 pocillos, sembrar en placa 50000 células B purificadas/pocillo en medio de proliferación de células B (DMEM + FCS al 5%, HEPES 10 mM, 2-mercaptoetanol 50 μ M); 150 μ l de medio contienen proteína recombinante CD40L-LZ 250 ng/ml (Amgen) y anticuerpo anti-IgM humana 2 μ g/ml (Jackson ImmunoResearch Lab. n.º 109-006-129), mezclados con 50 μ l de medio de células B que contiene inhibidores de
- 40 PI3K e incubar 72 h en un incubador a 37°C. Tras 72 h, marcar mediante pulso las células B con ³H timidina 0,5-1 uCi/pocillo durante la noche, ~18 h, y recoger las células con un colector TOM.

Proliferación de células B humanas estimulada por IL-4

Células B humanas aisladas:

5 PBMC humanas aisladas de Leukopac o de sangre reciente humana. Células B humanas aisladas usando el protocolo de Miltenyi, kit de aislamiento de células B. Se purificaron células B humanas mediante una columna AutoMacs.

Activación de células B humanas

10 Usar una placa de fondo plano de 96 pocillos, sembrar en placa 50000 células B purificadas/pocillo en medio de proliferación de células B (DMEM + FCS al 5%, 2-mercaptoetanol 50 μ M, Hepes 10 mM). El medio (150 μ l) contiene proteína recombinante CD40L-LZ 250 ng/ml (Amgen) e IL-4 10 ng/ml (R&D system n.º 204-IL-025), mezclado con 50 150 μ l de medio de células B que contiene compuestos e incubar 72 h en un incubador a 37°C. Tras 72 h, marcar mediante pulso las células B con 3 H timidina 0,5-1 uCi/pocillo durante la noche, ~18 h, y recoger las células usando un colector TOM.

Ensayos de proliferación de PBMC humanas inducida por antígeno T específico (toxoides del tétanos)

15 Se preparan PBMC humanas a partir de mezclas madre congeladas o se purifican a partir de sangre humana reciente usando un gradiente de Ficoll. Usar una placa de fondo redondo de 96 pocillos y sembrar en placa 2×10^5 PBMC/pocillo con medio de cultivo (RPMI1640 + FCS al 10%, 2-mercaptoetanol 50 μ M, Hepes 10 mM). Para las determinaciones de CI_{50} , se sometieron a prueba inhibidores de PI3K de desde 10 μ M hasta 0,001 μ M, en incrementos semilogarítmicos y por triplicado. Se añadió toxoide del tétanos, un antígeno específico de células T (University of Massachusetts Lab) a 1 μ g/ml y se incubó 6 días en un incubador a 37°C. Se recogen los sobrenadantes tras 6 días para el ensayo ELISA de IL2, entonces se pulsan las células con 3 H-timidina durante 20 ~18 h para medir la proliferación.

Ensayos de GFP para detectar la inhibición de PI3K de clase Ia y clase III

25 AKT1 (PKBa) está regulada por PI3K de clase Ia activada por factores mitogénicos (IGF-1, PDGF, insulina, trombina, NGF, etc.). En respuesta a estímulos mitogénicos, AKT1 se transloca desde el citosol hasta la membrana plasmática. Forkhead (FKHRL1) es un sustrato para AKT1. Es citoplasmática cuando se fosforila por AKT (supervivencia/crecimiento). Inhibición de AKT (estasis/apoptosis) – translocación de forkhead al núcleo. Los dominios FYVE se unen a PI(3)P. La mayoría se genera mediante acción constitutiva de PI3K de clase III.

Ensayo de ondulamiento de membrana de AKT (células CHO-IR-AKT1-EGFP/GE Healthcare)

30 Lavar las células con tampón de ensayo. Tratarlas con compuestos en tampón de ensayo durante 1 h. Añadir insulina 10 ng/ml. Fijarlas tras 10 min. a temperatura ambiente y obtener imágenes.

Ensayo de translocación de Forkhead (células MDA MB468 Forkhead-DiversaGFP)

Tratar las células con compuesto en medio de crecimiento durante 1 h. Fijarlas y obtener imágenes.

Ensayo de PI(3)P de clase III (células U2OS EGFP-2XFYVE/GE Healthcare)

35 Lavar las células con tampón de ensayo. Tratarlas con compuestos en tampón de ensayo durante 1 h. Fijarlas y obtener imágenes.

El control para los 3 ensayos es wortmanina 10 μ M:

AKT es citoplasmática.

Forkhead es nuclear.

PI(3)P agotada de endosomas.

40 Ensayo de biomarcador: Estimulación por receptor de células B de la expresión de CD69 o B7.2 (CD86)

Se estimuló sangre completa humana heparinizada con anticuerpo anti-IgD 10 μ g/ml (Southern Biotech, n.º 9030-01). Entonces se alicuotaron 90 μ l de la sangre estimulada por pocillo de una placa de 96 pocillos y se trataron con 10 μ l de diversas concentraciones de compuesto de bloqueo (desde 10-0,0003 μ M) diluido en IMDM + FBS al 10% (Gibco). Se incubaron las muestras juntas durante de 4 h (para la expresión de CD69) a 6 h (para la expresión de B7.2) a 37°C. Se transfirió la sangre tratada (50 μ l) a una placa de pocillos profundos, de 96 pocillos (Nunc) para la tinción con anticuerpo con 10 μ l de cada uno de CD45-PerCP (BD Biosciences, n.º 347464), CD19-FITC (BD Biosciences, n.º 340719) y CD69-PE (BD Biosciences, n.º 341652). Se transfirieron los segundos 50 μ l de la sangre tratada a una segunda placa de pocillos profundos, de 96 pocillos para la tinción con anticuerpo con 10 μ l de cada uno de CD19-FITC (BD Biosciences, n.º 340719) y CD86-PeCy5 (BD Biosciences, n.º 555666). Se realizaron todas

las tinciones durante 15-30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Entonces se lisó la sangre y se fijó usando 450 μ l de disolución de lisado de FACS (BD Biosciences, n.º 349202) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces se lavaron las muestras 2X en PBS + FBS al 2% antes del análisis FACS. Se separaron las muestras en o bien células positivas dobles para CD45/CD19 para la tinción con CD69, o bien células positivas para CD19 para la tinción con CD86.

5 Contraselección de gamma: Estimulación de monocitos humanos para la expresión de fosfo-AKT

Se mantuvo una línea celular de monocitos humanos, THP-1, en RPMI + FBS al 10% (Gibco). Un día antes de la estimulación, se contaron las células usando exclusión de azul tripano en un hemocitómetro y se suspendieron a una concentración de 1×10^6 células por ml de medio. Entonces se alicuotaron 100 μ l de células más medio (1×10^5 células) por pocillo de placas de pocillos profundos, de 4-96 pocillos (Nunc) para someter a prueba ocho compuestos diferentes. Se dejaron reposar las células durante la noche antes del tratamiento con diversas concentraciones (desde 10-0,0003 μ M) de compuesto de bloqueo. Se añadió el compuesto diluido en medio (12 μ l) a las células durante 10 minutos a 37°C. Se diluyó MCP-1 humana (12 μ l, R&D Diagnostics, n.º 279-MC) en medio y se añadió a cada pocillo a una concentración final de 50 ng/ml. La estimulación duró 2 minutos a temperatura ambiente. Se añadió tampón de lisis/fijación Phosflow de FACS precalentado (1 ml de 37°C) (BD Biosciences, n.º 558049) a cada pocillo. Entonces se incubaron las placas a 37°C durante 10-15 minutos adicionales. Se centrifugaron las placas a 1500 rpm durante 10 minutos, se eliminó el sobrenadante por aspiración, y se añadió 1 ml de MEOH al 90% enfriado con hielo a cada pocillo con agitación vigorosa. Entonces se incubaron las placas o bien durante la noche a -70°C o bien sobre hielo durante 30 minutos antes de la tinción con anticuerpo. Se centrifugaron las placas y se lavaron 2X en PBS + FBS al 2% (Gibco). Se aspiró el lavado y se suspendieron las células en el tampón restante. Se añadió pAKT de conejo (50 μ l, Cell Signaling, n.º 4058L) a 1:100 a cada muestra durante 1 h a ta con agitación. Se lavaron las células y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos. Se aspiró el sobrenadante y se aspiraron las células en el tampón restante. Se añadió anticuerpo secundario, Alexa 647 de cabra anti-conejo (50 μ l, Invitrogen, n.º A21245) a 1:500, durante 30 minutos a ta con agitación. Entonces se lavaron las células 1X en tampón y se suspendieron en 150 μ l de tampón para el análisis mediante FACS. Era necesario dispersar las células muy bien pipeteando antes de procesarlas en el citómetro de flujo. Se procesaron las células en un instrumento LSR II (Becton Dickinson) y se separaron en dispersión frontal y lateral para determinar los niveles de expresión de pAKT en la población de monocitos.

Contraselección de gamma: Estimulación de monocitos para la expresión de fosfo-AKT en médula ósea de ratón

30 Se diseccionaron fémures de ratón de cinco ratones BALB/c hembra (Charles River Labs.) y se recogieron en medio RPMI + FBS al 10% (Gibco). Se extrajo médula ósea de ratón cortando los extremos del fémur y lavando con 1 ml de medio usando una aguja de calibre 25. Entonces se dispersó la médula ósea en medio usando una aguja de calibre 21. Se aumentó el volumen de medio hasta 20 ml y se contaron las células usando exclusión de azul tripano en un hemocitómetro. Entonces se aumentó la suspensión celular hasta $7,5 \times 10^5$ células por 1 ml de medio y se alicuotaron 100 μ l ($7,5 \times 10^5$ células) por pocillo en placas de pocillos profundos, de 4-96 pocillos (Nunc) para someter a prueba ocho compuestos diferentes. Se dejaron reposar las células a 37°C durante 2 h antes del tratamiento con diversas concentraciones (desde 10-0,0003 μ M) de compuesto de bloqueo. Se añadió el compuesto diluido en medio (12 μ l) a células de médula ósea durante 10 minutos a 37°C. Se diluyó MCP-1 de ratón (12 μ l, R&D Diagnostics, n.º 479-JE) en medio y se añadió a cada pocillo a una concentración final de 50 ng/ml. La estimulación duró 2 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a cada pocillo 1 ml de tampón de lisis/fijación Phosflow de FACS precalentado a 37°C (BD Biosciences, n.º 558049). Entonces se incubaron las placas a 37°C durante 10-15 minutos adicionales. Se centrifugaron las placas a 1500 rpm durante 10 minutos. Se eliminó el sobrenadante mediante aspiración y se añadió 1 ml de MEOH al 90% enfriado con hielo a cada pocillo con agitación vigorosa. Entonces se incubaron las placas o bien durante la noche a -70°C o bien sobre hielo durante 30 minutos antes de la tinción con anticuerpo. Se centrifugaron las placas y se lavaron 2X en PBS + FBS al 2% (Gibco). Se aspiró el lavado y se suspendieron las células en el tampón restante. Entonces se añadió bloqueo de Fc (2 μ l, BD Pharmingen, n.º 553140) por pocillo durante 10 minutos a temperatura ambiente. Tras el bloqueo, se añadieron 50 μ l de anticuerpos primarios diluidos en tampón; CD11b-Alexa488 (BD Biosciences, n.º 557672) a 1:50, CD64-PE (BD Biosciences, n.º 558455) a 1:50 y pAKT de conejo (Cell Signaling, n.º 4058L) a 1:100 a cada muestra durante 1 h a TA con agitación. Se añadió tampón de lavado a las células y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos. Se aspiró el sobrenadante y se suspendieron las células en el tampón restante. Se añadió anticuerpo secundario; Alexa 647 de cabra anti-conejo (50 μ l, Invitrogen, n.º A21245) a 1:500, durante 30 minutos a ta con agitación. Entonces se lavaron las células 1X en tampón y se suspendieron en 100 μ l de tampón para el análisis de FACS. Se procesaron las células en un instrumento LSR II (Becton Dickinson) y se separaron en células positivas dobles para CD11b/CD64 para determinar los niveles de expresión de pAKT en la población de monocitos.

Ensayo de pAKT *in vivo*

60 Se administran vehículo y compuestos por vía oral (0,2 ml) mediante sonda nasogástrica (Oral Gavage Needles Popper & Sons, New Hyde Park, NY) a ratones (línea transgénica 3751, hembra, 10-12 semanas Amgen Inc, Thousand Oaks, CA) 15 min. antes de la inyección i.v (0,2 ml) de anticuerpos anti-IgM FITC (50 μ g/ratón) (Jackson Immuno Research, West Grove, PA). Tras 45 min., se sacrifican los ratones dentro de una cámara de CO₂. Se

extrae sangre mediante punción cardiaca (0,3 ml) (jeringuillas de 25 g de 1 cc, Sherwood, St. Louis, MO) y se transfiere a un vial cónico de 15 ml (Nalge/Nunc International, Dinamarca). Se fija inmediatamente la sangre con 6,0 ml de tampón de lisis/fijación Phosflow de BD (BD Bioscience, San Jose, CA), 3X invertido y se coloca en un baño de agua a 37°C. Se retira la mitad del bazo y se transfiere a un tubo eppendorf que contiene 0,5 ml de PBS (Invitrogen Corp, Grand Island, NY). Se tritura el bazo usando una trituradora de tejido (Pellet Pestle, Kimble/Kontes, Vineland, NJ) y se fija inmediatamente con 6,0 ml de tampón de lisis/fijación Phosflow de BD, 3X invertido y se coloca en un baño de agua a 37°C. Una vez que se han recogido los tejidos se disloca cervicalmente el ratón y se desecha el cadáver. Tras 15 min., se retiran los viales cónicos de 15 ml del baño de agua a 37°C y se colocan sobre hielo hasta que los tejidos se procesan adicionalmente. Se filtran los bazos triturados a través de un tamiz celular de 70 μ m (BD Bioscience, Bedford, MA) al interior de otro vial cónico de 15 ml y se lavan con 9 ml de PBS. Se centrifugan los esplenocitos y la sangre a 2.000 rpm durante 10 min. (frío) y se aspira el tampón. Se resuspenden las células en 2,0 ml de alcohol metílico al 90% frío (-20°C) (Mallinckrodt Chemicals, Phillipsburg, NJ). Se añade lentamente el metanol mientras el tubo cónico se agita con vórtex rápidamente. Se almacenan entonces los tejidos a -20°C hasta que las células pueden teñirse para el análisis de FACS.

15 Inmunización con TNP de múltiples dosis

Se recogió sangre mediante hemorragias oculares retroorbitales de ratones hembra BALB/c de 7-8 semanas de edad (Charles River Labs.) en el día 0 antes de la inmunización. Se dejó que la sangre coagulara durante 30 minutos y se centrifugó a 10.000 rpm en tubos Microtainer de suero (Becton Dickinson) durante 10 minutos. Se recogieron los sueros, se alicuotaron en tubos Matrix (Matrix Tech. Corp.) y se almacenaron a -70°C hasta que se realizó el ELISA. Se les administró a los ratones compuesto por vía oral antes de la inmunización y a periodos de tiempo posteriores basándose en la vida de la molécula. Entonces se inmunizaron los ratones con o bien 50 μ g de TNP-LPS (Biosearch Tech., n.º T-5065), 50 μ g de TNP-Ficoll (Biosearch Tech., n.º F-1300) o bien 100 μ g de TNP-KLH (Biosearch Tech., n.º T-5060) más alumbre al 1% (Brenntag, n.º 3501) en PBS. Se preparó la disolución de TNP-KLH más alumbre invirtiendo suavemente la mezcla 3-5 veces cada 10 minutos durante 1 hora antes de la inmunización. En el día 5, tras el último tratamiento, se sacrificaron los ratones con CO₂ y se realizó una punción cardiaca. Se dejó que la sangre coagulara durante 30 minutos y se centrifugó a 10.000 rpm en tubos Microtainer de suero durante 10 minutos. Se recogieron los sueros, se alicuotaron en tubos Matrix y se almacenaron a -70°C hasta que se realizó el análisis adicional. Entonces se midieron los niveles de IgG1, IgG2a, IgG3 e IgM específicos de TNP en los sueros mediante ELISA. Se usó TNP-BSA (Biosearch Tech., n.º T-5050) para capturar los anticuerpos específicos de TNP. Se usó TNP-BSA (10 μ g/ml) para recubrir placas de ELISA de 384 pocillos (Corning Costar) durante la noche. Entonces se lavaron las placas y se bloquearon durante 1 h usando disolución de bloqueo de ELISA de BSA al 10% (KPL). Tras el bloqueo, se lavaron las placas de ELISA y se diluyeron en serie las muestras de suero/patrones y se dejó que se unieran a las placas durante 1 h. Se lavaron las placas y se diluyeron anticuerpos secundarios conjugados con Ig-HRP (anticuerpo de cabra anti-IgG1 de ratón, Southern Biotech n.º 1070-05, anticuerpo de cabra anti-IgG2a de ratón, Southern Biotech n.º 1080-05, anticuerpo de cabra anti-IgM de ratón, Southern Biotech n.º 1020-05, anticuerpos de cabra anti-IgG3 de ratón, Southern Biotech n.º 1100-05) a 1:5000 y se incubaron en las placas durante 1 h. Se usó disolución de peroxidasa TMB (SureBlue Reserve TMB de KPL) para visualizar los anticuerpos. Se lavaron las placas y se dejó que las muestras se revelaran en la disolución de TMB aproximadamente 5-20 minutos dependiendo de la Ig analizada. Se detuvo la reacción con ácido sulfúrico 2 M y se leyeron las placas a una DO de 450 nm.

Para el tratamiento de enfermedades mediadas por PI3K δ , tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverizador de inhalación, por vía rectal o por vía tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, técnicas de infusión o por vía intraperitoneal.

El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento también pretende incluir la administración profiláctica de un compuesto de la invención, una sal farmacéutica del mismo o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que se cree que necesita tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias.

El régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por PI3K δ , cáncer y/o hiperglucemia con los compuestos de esta invención y/o composiciones de esta invención se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo de enfermedad, la edad, el peso, el sexo, el estado médico del paciente, la gravedad del estado, la vía de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, aunque puede determinarse rutinariamente usando métodos convencionales. Niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg hasta 30 mg por kilogramo de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg son útiles para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales

de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

5 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se produce preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Por ejemplo, éstas pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, aunque, una vez más, puede determinarse usando métodos de rutina.

10 El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

15 Pueden formularse preparaciones inyectables, tales como suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles según lo conocido usando agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos como disolvente o medio de suspensión.

20 Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero

25 líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más

30 preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) u gotas adecuadas para su administración al ojo, el oído o la nariz.

35 Para la administración, los compuestos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábiga, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o poli(alcohol vinílico), y comprimirse o encapsularse para su administración convencional.

40 Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden constituirse en una forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

50 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y cápsulas con

55 recubrimientos entéricos.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como

agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o una base ópticamente activa. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diaestereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diaestereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Asimismo, los compuestos de esta invención pueden existir como isómeros, es decir, compuestos de la misma fórmula molecular pero en los que los átomos, en relación entre sí, están dispuestos de manera diferente. En particular, los sustituyentes de alquileo de los compuestos de esta invención están normal y preferiblemente dispuestos e insertados en las moléculas tal como se indica en las definiciones para cada uno de estos grupos, leyéndose de izquierda a derecha. Sin embargo, en determinados casos, un experto en la técnica apreciará que es posible preparar compuestos de esta invención en los que estos sustituyentes están invertidos en orientación relativa con los otros átomos en la molécula. Es decir, el sustituyente que va a insertarse puede ser el mismo que se indicó anteriormente excepto porque se inserta en la molécula en la orientación inversa. Un experto en la técnica apreciará que debe interpretarse que estas formas isoméricas de los compuestos de esta invención están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de ese modo productos dispersables o solubles en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

También se abarcan en el alcance de la presente invención ésteres farmacéuticamente aceptables de un grupo que contiene hidroxilo o ácido carboxílico, incluyendo un éster metabólicamente lábil o una forma de profármaco de un compuesto de esta invención. Un éster metabólicamente lábil es uno que puede producir, por ejemplo, un aumento en los niveles en sangre y prolongar la eficacia de la forma no esterificada correspondiente del compuesto. Una forma de profármaco es una que no está en una forma activa de la molécula tal como se administra pero que se vuelve terapéuticamente activa tras alguna biotransformación o actividad *in vivo*, tal como metabolismo, por ejemplo, escisión enzimática o hidrolítica. Para una discusión general de profármacos que implican ésteres véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso. Los ésteres de un compuesto de esta invención pueden incluir por ejemplo los ésteres metílico, etílico, propílico y butílico, así como otros ésteres adecuados formados entre un resto ácido y un resto que contiene hidroxilo. Los ésteres metabólicamente lábiles pueden incluir por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, iso-propoximetilo, α -metoxietilo, grupos tales como α -((C₁-C₄)-alquilo)etilo, por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, etc.; grupos 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, etc.; grupos alquiltiometilo C₁-C₃, por ejemplo, metiltiometilo, etiltiometilo,

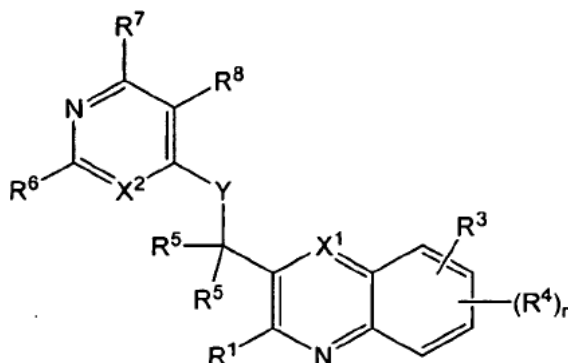
isopropiltiometilo, etc.; grupos aciloximetilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo, α -acetoximetilo, etc.; etoxicarbonil-1-metilo; o grupos metilo sustituidos con α -aciloxi- α , por ejemplo α -acetoxietilo.

5 Además, los compuestos de la invención pueden existir como sólidos cristalinos que pueden cristalizarse en disolventes comunes tales como etanol, N,N-dimetil-formamida, agua, o similares. Por tanto, las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, solvatos y/o hidratos del compuesto original o sus sales farmacéuticamente aceptables. Asimismo, debe interpretarse que todas las formas de este tipo se encuentran dentro del alcance de la invención.

10 Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 X^1 es $C(R^9)$ o N;

X^2 es $C(R^{10})$ o N;

Y es $N(R^{11})$, O o S;

n es 0, 1, 2 ó 3;

10 R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

15 R^2 se selecciona de halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a ; o R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, $-(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-O(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-O(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ heteroarilo, $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ heterociclo, $-(alquilo C_{1-3})$ fenilo, $-O(alquilo C_{1-3})$ fenilo y $-NR^a(alquilo C_{1-3})$ fenilo todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-4} ;

25 R^3 se selecciona de H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-O$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquilo C_{2-6} - OR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

35 R^4 es, independientemente, en cada caso, halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-haloalquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;

40 R^5 es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} , o ambos grupos R^5 forman juntos un espiroalquilo C_{3-6} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, OH, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ; R^6 se selecciona de H, haloalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I, OR^a , NR^aR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;

R⁷ se selecciona de H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

5 R⁸ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de haloalquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

15 R⁹ se selecciona de H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están sustituidos adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

35 R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, CO₂R^a, C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, S(=O)R^b, S(=O)₂R^b o S(=O)₂NR^aR^a;

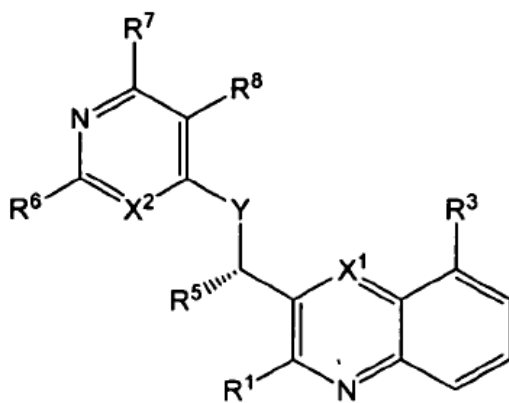
R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b; y

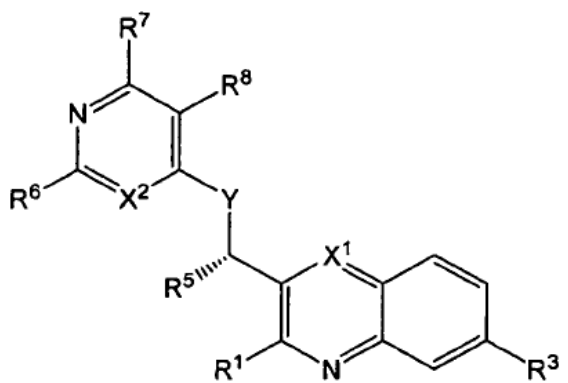
40 R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alquilo C₁₋₆ sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄; y

en el que "alquilo C_{α-β}" significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de α y un máximo de β átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres, en el que α y β representan números enteros, y en el que el grupo alquilo también puede contener uno o dos dobles o triples enlaces.

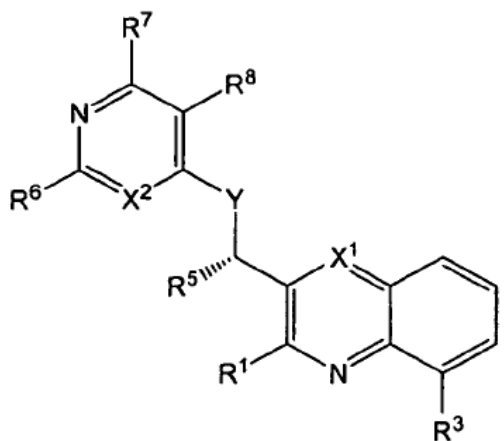
45 2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



5

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es F, Cl o Br; y n es O.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el fenilo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, unido a través de oxígeno o por enlace directo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos seleccionados de N, O y S, pero que no contiene más de un O o S, en el que los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, en el que el anillo está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-haloalquilo C₁₋₄, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

10

15

8. Composición según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos de vejiga inestable o inflamatoria, afecciones cutáneas con componentes inflamatorias, estados inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunitarias, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia grave, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren y anemia hemolítica autoinmunitaria, estados alérgicos e hipersensibilidad.
- 5
9. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de cánceres, que están mediados, son dependientes de o están asociados con la actividad de p110δ.
- 10 10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.