

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 470**

51 Int. Cl.:

C07D 475/06 (2006.01)

C07D 475/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2006 E 06808609 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **13.08.2008 EP 1954699**

54 Título: **Derivados de pirido-, pirazo- y pirimido-pirimidinas en calidad de inhibidores de mTOR**

30 Prioridad:

22.11.2005 US 738902 P

25.11.2005 GB 0524047

23.08.2006 US 823308 P

23.08.2006 US 823309 P

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

01.02.2013

73 Titular/es:

KUDOS PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)

15 Stanhope Gate

London W1K 1LN , GB

72 Inventor/es:

HUMMERSONE, MARC, GEOFFREY;

GOMEZ, SYLVIE;

MENEAR, KEITH, ALLAN;

SMITH, GRAEME, CAMERON, MURRAY;

MALAGU, KARINE;

DUGGAN, HEATHER, MARY, ELLEN;

COCKCROFT, XIAO-LING FAN y

HERMANN, GESINE, JOHANNA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 394 470 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 pirido-, pirazo- y pirimido-pirimidinas en calidad de inhibidores de mTOR

- 5 La presente invención se refiere a compuestos, derivados de pirido-, pirazo- y pirimido-pirimidinas, que actúan en calidad de inhibidores de mTOR.

Antecedentes

10 La activación del factor de crecimiento/mitogénica de la vía de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT conduce en última instancia al regulador clave del control del ciclo celular y de crecimiento mTOR, la diana de mamíferos de rapamicina (a la que se alude alternativamente como FRAP (FKBP12 y proteína asociada a rapamicina), RAFT1 (rapamicina y diana 1 de FKBP12), RAPT1 (diana 1 de rapamicina) - todas ellas derivadas de la interacción con la proteína de unión a FK-506, FKBP12, y SEP (proteína efectora de sirolimus)). mTOR es una

15 serina/treonina quinasa de mamíferos de un tamaño de aproximadamente 289 kDa y un miembro de las quinasas TOR eucarióticas evolutivamente conservadas (refs. 1-4). La proteína mTOR es un miembro de la familia de proteínas de quinasa similar a PI3-quinasa (PIKK) debido a su homología C-terminal (dominio catalítico) con quinasa PI3 y los otros miembros de la familia, p. ej. ADN-PKcs (proteína quinasa dependiente de ADN), ATM (ataxia-telangiectasia mutada). Además de un dominio catalítico en el extremo C, mTOR contiene un dominio de

20 unión al complejo FKBP12/rapamicina (FRB). En el extremo N se encuentran hasta 20 motivos HEAT (huntingtina, EF3, subunidad alfa-reguladora de PP2A y TOR), mientras que en posición más C-terminal se encuentra un dominio FAT (FRAP-ATM-TRRAP) y en el término C extremo de la proteína se encuentra un dominio FAT adicional (FAT-C) (refs. 5,6).

25 TOR ha sido identificado como un regulador principal tanto del crecimiento (tamaño) como de la proliferación celular, que en parte está gobernado por la iniciación de la traducción. La fosforilación dependiente de TOR de S6-quinasa (S6K1) permite la traducción de proteínas del ribosoma implicadas en el progreso del ciclo celular (refs. 7-9). La traducción dependiente de Cap es regulada por la fosforilación de la proteína 1 de unión al factor de iniciación de la traducción eucariótica 4E (eIF4E) (4E-BP PHAS-1)). Esta modificación evita que PHAS-1 se una a eIF4E, permitiendo con ello la formación de un complejo de la traducción activo de eIF4F (revisado en refs. 10, 11, 12). La activación de estos elementos de señalización depende de insulina, otros factores de crecimiento y nutrientes, sugiriendo un papel de portero para mTOR en el control del progreso del ciclo celular sólo bajo condiciones medioambientales favorables. La cascada de señalización de PI3K/AKT se encuentra aguas arriba de mTOR, y se ha demostrado que ésta es desregulada en determinados cánceres y tiene como resultado una

35 activación independiente del factor del crecimiento, por ejemplo en células deficientes en PTEN. mTOR se encuentra en el eje del control para esta vía, e inhibidores de esta quinasa (p. ej. sirolimus (rapamicina o Rapamune™) y everolimus (RAD001 o Certican™)) ya han sido aprobados para la inmunosupresión y stents eluyentes de fármacos (revisado en refs. 13, 14) y están ahora recibiendo un interés particular como nuevos agentes para el tratamiento del cáncer.

40 El crecimiento de células tumorales surge de la desregulación de mecanismos para el control del crecimiento normal tales como la pérdida de la función o funciones supresoras de tumores. Un supresor de tumores de este tipo es el fosfatasa y homólogo de tensina suprimido en el cromosoma diez (PTEN). Este gen, conocido también como mutado en múltiples cánceres avanzados (MMAC) ha demostrado jugar un papel importante en la detención del ciclo celular, y es el supresor de tumores más altamente mutado después de p53. Hasta el 30% de cánceres glioblastoma, endometriales y de próstata tienen mutaciones o deleciones somáticas de este locus (refs. 15, 16).

45 PI3K convierte fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) en fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), mientras que PTEN es el responsable de separar el 3'-fosfato de PIP3, produciendo PIP2. PI3-K y PTEN actúan para mantener un nivel apropiado de PIP3 que recluta y, así, activa AKT (también conocido como PKB) y la cascada de señalización aguas abajo que luego se inicia. En ausencia de PTEN existe una regulación inapropiada de esta cascada, AKT se vuelve activado de forma eficazmente constitutiva y se desregula el crecimiento celular. Un mecanismo alternativo para la desregulación de este proceso de señalización celular es la reciente identificación de una forma mutante de la isoforma de PI3K, p110alfa (ref. 17). Se piensa que la aparente actividad incrementada de este mutante resulta en una producción incrementada de PIP3, presumiblemente en un exceso del que puede contrarrestar la función de

50 una producción incrementada de PIP3, presumiblemente en un exceso del que puede contrarrestar la función de PTEN. La señalización incrementada a partir de PI3K resulta así en una señalización incrementada a mTOR y, por consiguiente, de sus activadores de aguas abajo.

55 Además de la evidencia que enlaza mTOR con la regulación del ciclo celular (de la fase G1 a S) y de que la inhibición de mTOR resulta en la inhibición de estos fenómenos reguladores, se ha demostrado que la

60

subregulación de la actividad de mTOR resulta en la inhibición del crecimiento celular (revisado en refs. 7, 18, 19). El inhibidor conocido de mTOR, rapamicina, inhibe en potencia la proliferación o el crecimiento de células derivadas de una gama de tipos de tejido tales como la musculatura lisa, células T así como células derivadas de una diversa gama de tipos de tumores, incluido rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, osteosarcoma, carcinoma pancreático y carcinoma de mama y de próstata (revisado en ref. 20). Rapamicina ha sido aprobada y se encuentra en uso clínico como un inmunosupresor, teniendo éxito su prevención del rechazo de órganos y con menos efectos secundarios que las terapias previas (refs. 20, 21). La inhibición de mTOR por parte de rapamicina y sus análogos (RAD001, CCI-779) se propicia por la interacción anterior del fármaco con la proteína de unión a FK506, FKBP12. Subsiguientemente, el complejo de FKBP12/rapamicina se une luego al dominio FRB de mTOR e inhibe la señalización aguas abajo a partir de mTOR.

Los inhibidores potentes, pero no específicos de PI3K, LY294002 y wortmanina, también han demostrado inhibir la función quinasa de mTOR, pero actúan a través de fijar como objetivo el dominio catalítico de la proteína (ref. 21). Además de la inhibición de la función de mTOR por parte de moléculas pequeñas fijadas como objetivo al dominio quinasa, se ha demostrado que la quinasa muerta mTOR no puede transmitir las señales de activación de aguas arriba a los efectores de aguas debajo de mTOR, PHAS-1 o quinasa p70S6 (ref. 22). Se ha demostrado también que no todas las funciones de mTOR son sensibles a rapamicina, y esto se puede relacionar con la observación de que rapamicina altera el perfil del sustrato de mTOR más que inhibe su actividad *per se* (ref. 23). El análisis de las interacciones de mTOR con otros factores celulares ha revelado que, además del complejo mTOR-Raptor, existe también un complejo mTOR-Rictor que representa una actividad insensible a rapamicina de mTOR (B) (Sarbasov *et al.* Current Biology, 2004, 14, 1296-1302). Posiblemente, esta actividad explica la discrepancia entre la quinasa muerta mTOR y la alteración de la señalización de mTOR por parte de rapamicina y sus derivados. La discrepancia identifica también la posibilidad de una ventaja terapéutica al inhibir directamente la actividad catalítica de mTOR. Se ha sugerido que un inhibidor catalítico de mTOR puede ser un antagonista más eficaz de la proliferación y supervivencia de células cancerígenas y que rapamicina puede ser más útil en la combinación con agentes que pueden compensar su fracaso en interrumpir por completo la señalización de la vía (Choo y Blenis, Cancer Cell, 2006, 9, 77-79; Hay, Cancer Cell, 2005, 8, 179-183). Por lo tanto, se propone que un inhibidor de mTOR dirigido al dominio quinasa puede ser un inhibidor más eficaz de mTOR.

Además de la capacidad de rapamicina de inducir la inhibición del crecimiento (citostasis) por sí misma, rapamicina y sus derivados han demostrado potenciar la citotoxicidad de un cierto número de quimioterapias, incluidas cisplatino, camptotecina y doxorubicina (revisado en ref. 20). También se ha observado que una potenciación de la radiación ionizante inducía la muerte de las células tras la inhibición de mTOR (ref. 24). Una evidencia experimental y clínica ha demostrado que análogos de rapamicina muestran evidencias de eficacia en el tratamiento del cáncer, ya sea solos o en combinación con otras terapias (véanse refs. 10, 18, 20). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de la quinasa mTOR deberían tener un valor terapéutico para el tratamiento de las diversas formas de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y cánceres linfoides. En particular, inhibidores de la quinasa mTOR deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento, por ejemplo, de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluido cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer broncoalveolar) y de próstata, y de cáncer del conducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñones, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovarios, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello del útero y vulva y de leucemias (incluido ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

El carcinoma de células renales, en particular, ha sido identificado como sensible al derivado de rapamicina CCI-779, que resulta de una pérdida de la expresión de VHL (Thomas *et al.* Nature Medicine, 2006, 12, 122-127). Tumores que han perdido al supresor de tumores de leucemia promielocítica (PML) han demostrado también ser sensibles a la inhibición de mTOR por parte de rapamicina como consecuencia de la interrupción de la regulación de la vía de señalización de mTOR (Bernadi, Nature, 2006, 442, 779-785) y el uso de un inhibidor de la quinasa mTOR en estas enfermedades debería ser de un valor terapéutico. Estos últimos ejemplos, además de los de la deficiencia en PTEN o la mutación de PI3K, indican los casos en los que una estrategia dirigida como objetivo al uso de inhibidores de mTOR puede demostrar ser particularmente eficaz debido a un perfil genético subyacente, pero no se consideran que sean dianas exclusivas.

Estudios recientes han revelado un papel de la quinasa mTOR en otras enfermedades (Easton & Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2004, 8, 551-564). Rapamicina ha demostrado ser un potente inmunosupresor inhibiendo la proliferación inducida por antígenos de células T, células B y la producción de anticuerpos (Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S) y, así, inhibidores de la quinasa mTOR pueden también ser útiles inmunosupresores. La inhibición de la actividad de quinasa de mTOR también puede ser útil en la prevención de la restenosis, que es el control de una proliferación indeseada de células normales en la vasculatura, en respuesta a

la introducción de stents en el tratamiento de la enfermedad de la vasculatura (Morice *et al.*, New England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780). Además de ello, el análogo de rapamicina, everolimus, puede reducir la gravedad e incidencia de vasculopatía de aloinjerto cardíaca (Eisen *et al.*, New England Journal of Medicine, 2003, 349, 847-858). Una actividad de quinasa mTOR elevada ha sido asociada con una hipertrofia cardíaca, que es de importancia clínica como un factor de riesgo principal para la insuficiencia cardíaca y es una consecuencia del tamaño celular incrementado de los cardiomiocitos (Tee & Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Así, se espera que inhibidores de quinasa mTOR sean de valor en la prevención y el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades, además del cáncer.

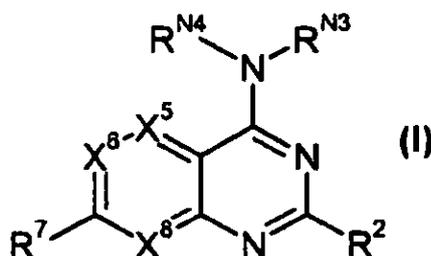
La vasta mayoría de la farmacología de mTOR hasta la fecha se ha enfocado a la inhibición de mTOR a través de rapamicina o sus análogos. Sin embargo, como se ha señalado antes, los únicos agentes no rapamicina que han sido reseñados como inhibidores de la actividad de mTOR a través de un mecanismo que fija como objetivo el dominio de quinasa son la molécula pequeña LY294002 y el producto natural wortmanina (ref. 21).

El documento EP 0185259 (Dr. Karl Thomae GMBH) describe determinadas pteridinas con valiosas propiedades farmacológicas, más particularmente efectos antitrombóticos e inhibidores de la metástasis, e inhibidoras de la actividad tumoral.

Sumario de la invención

Los autores de la presente invención han identificado compuestos que son inhibidores ATP-competitivos de mTOR y, por lo tanto, no son similares a rapamicina en su mecanismo de acción.

Por consiguiente, el primer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



en donde:

X⁸ es N, y X⁵ y X⁶ son CH;

R⁷ es un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

R^{N3} y R^{N4}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

R² se selecciona de NR^{N5}R^{N6}, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), y un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo

C_{2-7} , alquino C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),

5 en donde R^{N5} y R^{N6} se seleccionan, independientemente, de H, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heteroarilo C_{5-20} y un grupo arilo C_{5-20} , o R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, en que cada uno de alquilo C_{1-7} , heteroarilo C_{5-20} , arilo C_{5-20} o anillo heterocíclico está

10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, o alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),

15 o una sal farmacéuticamente del mismo, y en donde

"arilo C_{5-20} ", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C_{5-20} , teniendo dicho compuesto un anillo, o

20 dos o más anillos (p. ej., condensados), y teniendo de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al menos uno de dicho o dichos anillos es un anillo aromático, y en que los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre;

"alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a

25 menos que se especifique de otro modo), el cual puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado);

"alqueno", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono;

"alquino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono;

30 "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que es también un grupo ciclilo; es decir, un resto monovalente obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, anillo carbocíclico que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado), resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se

35 especifique de otro modo), incluidos de 3 a 20 átomos del anillo;

"éter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OR, en donde R es un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} ;

"acilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)R, en donde R es H, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} ;

40 "éster", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)OR, en donde R es un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} ;

"amido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8

45 átomos del anillo;

"amino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8

50 átomos del anillo;

"acilamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , R² es un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , o R¹ y R² pueden formar, junto con los átomos a los que están unidos, un grupo succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo;

"ureido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -N(R¹)CONR²R³, en donde R² y R³ son

55 independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo, y R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} ;

"aciloxi", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OC(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} ;

"tioéter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -SR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"sulfóxido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

5 "sulfonilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)₂R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

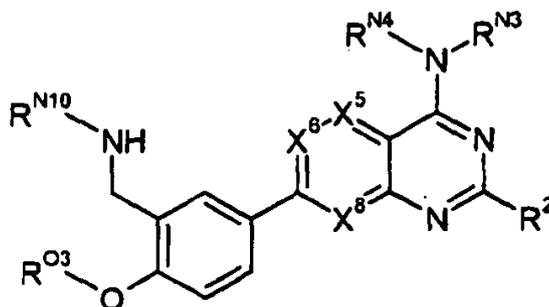
10 "tioamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=S)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;

"sulfonamino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹S(=O)₂R, en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, y R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀; y

15 con la condición de que cuando R² es morfolino no sustituido, R^{N3} y R^{N4}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un morfolino no sustituido, R⁷ es fenilo no sustituido, y cuando R² es piperidinilo no sustituido, R^{N3} y R^{N4}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un piperidinilo no sustituido, R⁷ es fenilo no sustituido.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I(A):

20



I(A)

en donde:

X⁸ es N, y X⁵ y X⁶ son CH;

25 R^{N3} y R^{N4}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

30 R² se selecciona de NR^{N5}R^{N6}, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

40 en donde R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ y un grupo arilo C₅₋₂₀, o R^{N5} y R^{N6}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, en que cada uno de alquilo C₁₋₇, heteroarilo C₅₋₂₀, arilo C₅₋₂₀ o anillo heterocíclico está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

R^{O3} se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino); y

R^{N10} se selecciona de C(=O)R^{C2}, C(=S)R^{C3}, SO₂R^{S3}, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), un grupo arilo C₅₋₂₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino) y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o un grupo alquilo C₁₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), en que R^{C2} y R^{C3} se seleccionan de H, un grupo arilo C₅₋₂₀, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, un grupo alquilo C₁₋₇ o NR^{N11}RN^{N12}, en que R^{N11} y R^{N12} se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, un grupo arilo C₅₋₂₀ o R^{N11} y R^{N12}, junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, en que cada uno de alquilo C₁₋₇, heteroarilo C₅₋₂₀, arilo C₅₋₂₀ o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino); y R^{S3} se selecciona de H, un grupo arilo C₅₋₂₀, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ o un grupo alquilo C₁₋₇, en que cada uno de alquilo C₁₋₇, heteroarilo C₅₋₂₀ o arilo C₅₋₂₀ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde "arilo C₅₋₂₀", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C₅₋₂₀, teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (p. ej. condensados), y teniendo de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al menos uno de dichos anillos es un anillo aromático, y en que los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre; "alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a

- menos que se especifique de otro modo), el cual puede ser alifático o alicíclico, y el cual puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado);
- "alquenilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo con uno o más dobles enlaces carbono-carbono;
- 5 "alquinilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo con uno o más triples enlaces carbono-carbono;
- "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que es también un grupo ciclilo; es decir, un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, anillo carbocíclico que puede estar saturado o insaturado (p. ej.
- 10 parcialmente insaturado, totalmente insaturado), resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), incluidos de 3 a 20 átomos del anillo;
- "éter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "acilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)R, en donde R es H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 15 "éster", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "amido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8
- 20 átomos del anillo;
- "amino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8
- 25 átomos del anillo;
- "acilamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, R² es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo;
- 30 "ureido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -N(R¹)CONR²R³, en donde R² y R³ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo, y R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "aciloxi", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OC(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 35 "tioéter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -SR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "sulfóxido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 40 "sulfonilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)₂R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "tioamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=S)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 átomos del
- 45 anillo;
- "sulfonamino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹S(=O)₂R, en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, y R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀.
- 50 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1 o 1(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula 1 o 1(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.
- 55 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula 1 o 1(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mejorada por la inhibición de mTOR.
- 60

Aspectos adicionales de la invención proporcionan el uso de un compuesto de fórmula 1 o 1(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, inmuno-supresión, inmuno-tolerancia, enfermedad autoinmune, inflamación, pérdida ósea, trastornos del intestino, fibrosis hepática, necrosis hepática, artritis reumatoide, restenosis, vasculopatía del aloinjerto cardiaca, psoriasis, beta-talasemia y afecciones oculares tales como ojo seco. Los inhibidores de mTOR también pueden ser eficaces como agentes antifúngicos.

Los autores de la invención han encontrado que los compuestos definidos en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son eficaces agentes anticancerígenos, cuya propiedad se piensa que es cruce de sus propiedades inhibitoras de mTOR. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas sólo o en parte por mTOR, es decir, los compuestos se pueden utilizar para producir un efecto inhibidor de mTOR en un animal homeotermo que necesite de un tratamiento de este tipo.

Así, los compuestos de la presente invención proporcionan un método para tratar cáncer caracterizado por la inhibición de mTOR, es decir, los compuestos se pueden utilizar para producir un efecto anticancerígeno mediado sólo o en parte por la inhibición de mTOR.

Se espera que un compuesto de este tipo de la invención posea una amplia gama de propiedades anticancerígenas, ya que se han observado mutaciones activantes en mTOR en muchos cánceres humanos, que incluyen, pero no se limitan a melanoma, tumores papilares tiroideos, colangiocarcinomas, cánceres de colon, ovarios y pulmón. Así, se espera que un compuesto de la invención posea actividad anticancerígena contra estos cánceres. Además, se espera que un compuesto de la presente invención posea actividad frente a una gama de leucemias, cánceres linfoides y tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas en tejidos tales como el hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas. En particular, se espera que compuestos de este tipo de la invención ralenticen ventajosamente el desarrollo de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios. Más particularmente, se espera que compuestos de este tipo de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos inhiban el desarrollo de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con mTOR, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de mTOR en cuanto a su desarrollo y propagación incluidos, por ejemplo, determinados tumores de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios. Particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de melanomas.

Así, de acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula 1 o 1(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en esta memoria, para uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I o I(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de mTOR en un animal homeotermo tal como el hombre.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I o I(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal homeotermo tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I o I(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, leucemias, cánceres linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas y tumores sólidos y recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o I(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en esta memoria, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la producción de un efecto inhibidor de mTOR de un animal homeotermo tal como el hombre.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o I(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en esta

memoria, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal homeotermo tal como el hombre.

5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o I(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en esta memoria, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, leucemias, cánceres linfoides, carcinomas y sarcomas en el hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas y tumores sólidos y recurrentes de la piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios en un animal homeotermo tal como el hombre.

15 Otro aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula 1 o 1(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para uso como un adyuvante en la terapia del cáncer o para potenciar células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

20 Los compuestos de la invención se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades mejoradas por la inhibición de mTOR, que comprende administrar a un sujeto que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o 1(A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica y el tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un sujeto que necesite de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se define en el primer o segundo aspecto en combinación, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, de manera simultánea o secuencial, con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

25 Definiciones

La expresión “anillo aromático” se utiliza en esta memoria en el sentido convencional para aludir a una estructura aromática cíclica, es decir, una estructura con orbitales de electrones π deslocalizados.

30 Anillo heterocíclico con contenido en nitrógeno que tiene de 3 a 8 átomos del anillo: la expresión “anillo heterocíclico con contenido en nitrógeno que tiene de 3 a 8 átomos del anillo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. La expresión “junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos de estos grupos incluyen, pero no se limitan a:

35 N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C₅), pirrolina (p. ej. 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅), piperidina (C₆), dihidropiridina (C₆), tetrahidropiridina (C₆), azepina (C₇);

40 N₂: imidazolidina (C₅), pirazolidina (diazolidina) (C₅), imidazolina (C₅), pirazolina (dihidropirazol) (C₅), piperazina (C₆);

N₁O₁: tetrahidrooxazol (C₅), dihidrooxazol (C₅), tetrahidroisoxazol (C₅) dihidroisoxazol (C₅), morfolina (C₆), tetrahidrooxazina (C₆), dihidrooxazina (C₆), oxazina (C₆);

N₁S₁: tiazolina (C₅), tiazolidina (C₅), tiomorfolina (C₆);

45 N₂O₁: oxadiazina (C₆);

N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆).

Alquilo: el término “alquilo”, tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), que puede ser alifático o alicíclico y que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado).

50 Así, el término “alquilo” incluye las subclases alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, etc., que se comentan más abajo.

En el contexto de grupos alquilo, los sufijos (p. ej. C₁₋₄, C₁₋₇, C₁₋₂₀, C₂₋₇, C₃₋₇, etc.) indican el número de átomos de carbono o el intervalo del número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “alquilo C₁₋₄” tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen alquilo C₁₋₄ (“alquilo inferior”), alquilo C₁₋₇ y alquilo C₁₋₂₀. Obsérvese que el primer sufijo puede variar de acuerdo con otras limitaciones; por ejemplo, para grupos alquilo insaturados, el primer sufijo debe ser al menos 2; para grupos alquilo cíclicos, el primer sufijo debe ser al menos 3; etc.

60 Ejemplos de grupos alquilo saturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a metilo (C₁), etilo (C₂), propilo

(C₃), butilo (C₄), pentilo (C₅), hexilo (C₆), heptilo (C₇), octilo (C₈), nonilo (C₉), decilo (C₁₀), undecilo (C₁₁), dodecilo (C₁₂), tridecilo (C₁₃), tetradecilo (C₁₄), pentadecilo (C₁₅) y eicodécilo (C₂₀).

5 Ejemplos de grupos alquilo lineales saturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), n-butilo (C₄), n-pentilo (amilio) (C₅), n-hexilo (C₆) y n-heptilo (C₇).

Ejemplos de grupos alquilo ramificados saturados (no sustituidos) incluyen iso-propilo (C₃), iso-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), iso-pentilo (C₅) y neo-pentilo (C₅).

10 Alqueno: el término "alqueno", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos de grupos alqueno incluyen alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₇, alqueno C₂₋₂₀.

15 Ejemplos de grupos alqueno insaturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a eteno (vinilo, -CH=CH₂), 1-propeno (-CH=CH-CH₃), 2-propeno (alilo, -CH=CH-CH₂), isopropeno (1-metilvinilo, -C(CH₃)=CH₂), buteno (C₄), penteno (C₅) y hexeno (C₆).

20 Alquino: el término "alquino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos de grupos alquino incluyen alquino C₂₋₄, alquino C₂₋₇, alquino C₂₋₂₀.

Ejemplos de grupos alquino insaturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a etino (etinilo, -C≡CH) y 2-propino (propargilo, -CH₂-C≡CH).

25 Cicloalquilo: el término "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que es también un grupo cicloalquilo; es decir, un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, anillo carbocíclico que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado), resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), que incluyen de 3 a 20 átomos del anillo. Así, el término "cicloalquilo" incluye las sub-clases cicloalqueno y cicloalquino. Preferiblemente, cada uno de los anillos tiene de 3 a 7 átomos del anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen cicloalquilo C₃₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a los derivados de:

35 compuestos hidrocarbonados monocíclicos saturados: ciclopropano (C₃), ciclobutano (C₄), ciclopentano (C₅), ciclohexano (C₆), cicloheptano (C₇), metilciclopropano (C₄), dimetilciclopropano (C₅), metilciclobutano (C₅), dimetilciclobutano (C₆), metilciclohexano (C₆), dimetilciclohexano (C₆), metilcicloheptano (C₇), dimetilcicloheptano (C₇), metilciclooctano (C₈), dimetilciclooctano (C₈), mentano (C₁₀);

40 compuestos hidrocarbonados monocíclicos insaturados: ciclopropeno (C₃), ciclobuteno (C₄), ciclopenteno (C₅), ciclohexeno (C₆), metilciclopropeno (C₄), dimetilciclopropeno (C₅), metilciclobuteno (C₅), dimetilciclobuteno (C₆), metilciclohexeno (C₆), dimetilciclohexeno (C₆), metilciclohepteno (C₇), dimetilciclohepteno (C₇), metilcicloocteno (C₈), dimetilcicloocteno (C₈);

compuestos hidrocarbonados policíclicos saturados: tujano (C₁₀), carano (C₁₀), pinano (C₁₀), bornano (C₁₀), norcarano (C₇), norpinano (C₇), norbornano (C₇), adamantano (C₁₀), decalina (decahidronaftaleno) (C₁₀);

45 compuestos hidrocarbonados policíclicos insaturados: canfeno (C₁₀), limoneno (C₁₀), pineno (C₁₀);

compuestos hidrocarbonados policíclicos que tienen un anillo aromático: indeno (C₉), indano (p. ej., 2,3-dihidro-1H-indeno) (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C₁₀), acenafeno (C₁₂), fluoreno (C₁₃), fenaleno (C₁₃), acefenantreno (C₁₅), aceantreno (C₁₆), colantreno (C₂₀).

50 Heterociclilo: el término "heterociclilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de un compuesto heterocíclico, resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), de los que 1 a 10 son heteroátomos del anillo. Preferiblemente, cada uno de los anillos tiene de 3 a 7 átomos del anillo, de los que 1 a 4 son heteroátomos del anillo.

55 En este contexto, los sufijos (p. ej. C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, etc.) designan el número de átomos del anillo, o intervalo de número de átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término "heterociclilo C₅₋₆", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo heterociclilo que tiene 5 ó 6 átomos del anillo. Ejemplos de grupos de grupos heterociclilo incluyen heterociclilo C₃₋₂₀, heterociclilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₁₅, heterociclilo C₅₋₁₅, heterociclilo C₃₋₁₂, heterociclilo C₅₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₅₋₁₀, heterociclilo C₃₋₇, heterociclilo C₅₋₇ y heterociclilo C₅₋₆.

60 Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a los derivados de:

N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C₅), pirrolina (p. ej., 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅), piperidina (C₆), dihidropiridina (C₆), tetrahidropiridina (C₆), azepina (C₇);

5 O₁: oxirano (C₃), oxetano (C₄), oxolano (tetrahidrofurano) (C₅), oxol (dihidrofurano) (C₅), oxano (tetrahidropirano) (C₆), dihidropirano (C₆), pirano (C₆), oxepina (C₇);

S₁: tiirano (C₃); tietano (C₄), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C₅), tiano (tetrahidrotiopirano) (C₆), tiepano (C₇);

O₂: dioxolano (C₅), dioxano (C₆) y dioxepano (C₇);

O₃: trioxano (C₆);

10 N₂: imidazolidina (C₅), pirazolidina (diazolidina) (C₅), imidazolina (C₅), pirazolina (dihidropirazol) (C₅), piperazina (C₆);

N₁O₁: tetrahidrooxazol (C₅), dihidrooxazol (C₅), tetrahidroisoxazol (C₅), dihidroisoxazol (C₅), morfolina (C₆), tetrahidrooxazina (C₆), dihidrooxazina (C₆), oxazina (C₆);

N₁S₁: tiazolina (C₅), tiazolidina (C₅), tiomorfolina (C₆);

N₂O₁: oxadiazina (C₆);

15 O₁S₁: oxatiol (C₅) y oxatiano (tioxano) (C₆); y

N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆).

20 Ejemplos de grupos herociclilo monocíclicos sustituidos (no aromáticos) incluyen los derivados de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo furanosas (C₅) tales como arabinofuranosa, lixofuranosa, ribofuranosa, y xilofuranosa, y piranosas (C₆) tales como alopiranosa, altropiranosa, glucopiranosa, manopiranosa, gulopiranosa, idopiranosa, galactopiranosa y talopiranosa.

25 Espiro-cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo: la expresión “espiro-cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un anillo cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo C₃₋₇ unido a otro anillo mediante un único átomo común a ambos anillos.

30 Arilo C₅₋₂₀: el término “arilo C₅₋₂₀”, tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C₅₋₂₀, teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (p. ej. condensados) y teniendo de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al menos uno de dicho o dichos anillos es un anillo aromático. Preferiblemente, cada uno de los anillos tiene de 5 a 7 átomos del anillo.

35 Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono como en el caso de “grupos carboarilo”, en cuyo caso al grupo se le puede aludir convenientemente como un grupo “carboarilo C₅₋₂₀”.

Ejemplos de grupos arilo C₅₋₂₀ que no tienen heteroátomos en el anillo (es decir, grupos carboarilo C₅₋₂₀) incluyen, pero no se limitan a los derivados de benceno (es decir, fenilo) (C₆), naftaleno (C₁₀), antraceno (C₁₄), fenantreno (C₁₄) y pireno (C₁₆).

40 Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre, como en “grupos heteroarilo”. En este caso, al grupo se le puede aludir convenientemente como un grupo “heteroarilo C₅₋₂₀”, en donde “C₅₋₂₀” designa átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Preferiblemente, cada uno de los anillos tiene de 5 a 7 átomos del anillo, de los que 0 a 4 son heteroátomos del anillo.

45 Ejemplos de grupos heteroarilo C₅₋₂₀ incluyen, pero no se limitan a grupos heteroarilo C₅ derivados de furano (oxol), tiofeno (tiol), pirrol (azol), imidazol (1,3-diazol), pirazol (1,2-diazol), triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tetrazol y oxatriazol; y grupos heteroarilo C₆ derivados de isoxazina, piridina (azina), piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina); p. ej. citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) y triazina.

50 El grupo heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo del anillo.

55 Ejemplos de grupos heteroarilo C₅₋₂₀ que comprenden anillos condensados incluyen, pero no se limitan a grupos heteroarilo C₉ derivados de benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol; grupos heteroarilo C₁₀ derivados de quinolina, isoquinolina, benzodiazina, piridopiridina; grupos heteroarilo C₁₄ derivados de acridina y xanteno.

60 Los grupos arriba definidos, p. ej. alquilo, heterociclilo, arilo, etc., ya sean solos o parte de otro sustituyente, pueden estar por sí mismos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de sí mismos y de los sustituyentes adicionales listados más abajo.

Halo: -F, -Cl, -Br e I.

Hidroxi: -OH.

5 Éter: -OR, en donde R es un sustituyente éter, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇ (al que se alude también como un grupo alcoxi C₁₋₇), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ (al que se alude también como un grupo heterociclioxi C₃₋₂₀) o un grupo arilo C₅₋₂₀ (al que se alude también como un grupo ariloxi C₅₋₂₀), preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇.

Nitro: -NO₂.

10

Ciano (nitrilo, carbonitrilo): -CN.

Acilo (ceto): -C(=O)R, en donde R es un sustituyente acilo, por ejemplo H, un grupo alquilo C₁₋₇ (al que se alude también como un alquil C₁₋₇-acilo o alcaonilo C₁₋₇), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ (al que se alude también como heterocicli C₃₋₂₀-acilo) o un grupo arilo C₅₋₂₀ (al que se alude también como aril C₅₋₂₀-acilo), preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a -C(=O)CH₃ (acetilo), -C(=O)CH₂CH₃ (propionilo), -C(=O)C(CH₃)₃ (butirilo) y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

15

Carboxi (ácido carboxílico): -COOH.

20

Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): -C(=O)OR, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos éster incluyen pero no se limitan a -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃ y -C(=O)OPh.

25

Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): -C(=O)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino según se define para grupos amino. Ejemplos de grupos amido incluyen, pero no se limitan a -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃ y -C(=O)N(CH₂CH₃)₂ así como grupos amido, en los que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura heterocíclica tal como, por ejemplo en piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y piperazinilcarbonilo.

30

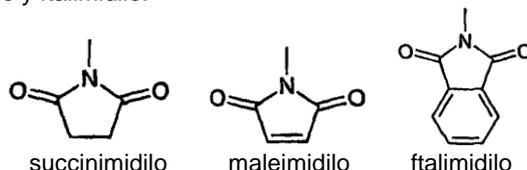
Amino: -NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, por ejemplo hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇ (al que se alude también como alquil C₁₋₇-amino o dialquil C₁₋₇-amino), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀ preferiblemente H un grupo alquilo C₁₋₇ o, en el caso de un grupo amino "cíclico", R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo. Ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a -NH₂, -NHCH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂ y -NPh. Ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero no se limitan a aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, perhidrodiazepínulo, morfolino y tiomorfolino. Los grupos amino cíclicos pueden estar sustituidos en su anillo mediante cualquiera de los sustituyentes definidos en esta memoria, por ejemplo carboxi, carboxilato y amido.

35

40

Acilamido (acilamino): -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es un sustituyente amida, por ejemplo hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente H o un grupo alquilo C₁₋₇, lo más preferiblemente H, y R² es un sustituyente acilo, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos acilamida incluyen, pero no se limitan a -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃ y -NHC(=O)Ph. R¹ y R² pueden formar juntos una estructura cíclica tal como, por ejemplo, succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo:

45



50

Ureido: -N(R¹)CONR²R³, en donde R² y R³ son independientemente sustituyentes amino tal como se define para grupos amino, y R¹ es un sustituyente ureido, por ejemplo hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos ureido incluyen, pero no se limitan a -NHCONH₂, -NHCONHMe, -NHCONHEt, -NHCONHMe₂, -NHCONEt₂, -NMeCONH₂, -NMeCONHMe, -NMeCONHEt, -NMeCONMe₂, -NMeCONEt₂ y -NHC(=O)NPh.

55

Aciloxi (éster inverso): $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

5

Tiol: $-\text{SH}$.

Tioéter (sulfuro): $-\text{SR}$, en donde R es un sustituyente tioéter, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} (al que se alude también como alquilitio C_{1-7}), un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos alquilitio C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a $-\text{SCH}_3$ y $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$.

10

Sulfóxido (sulfonilo): $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, en donde R es un sustituyente sulfóxido, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfóxido incluyen, pero no se limitan $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$.

15

Sulfonilo (sulfona): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, en donde R es un sustituyente sulfona, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfona incluyen, pero no se limitan a $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (metanosulfonilo, mesilo), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y 4-metilfenilsulfonilo (tosilo).

20

Tioamido (tiocarbamilo): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$, en donde R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes amino según se define para grupos amino. Ejemplos de grupos amido incluyen, pero no se limitan a $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

25

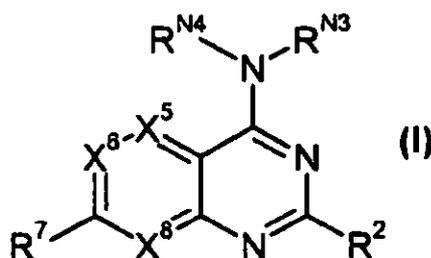
Sulfonamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, en donde R^1 es un sustituyente amino según se define para subgrupos amino, y R es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero no se limitan a $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{Ph}$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$.

30

Tal como se ha mencionado antes, los grupos que forman los grupos sustituyentes listados anteriormente, p. ej. alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} pueden por si mismos estar sustituidos. Así, las definiciones anteriores cubren grupos sustituyentes que están sustituidos.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I.

35



en donde:

X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

40

R^7 es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),

45

$\text{R}^{\text{N}3}$ y $\text{R}^{\text{N}4}$, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo

50

C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

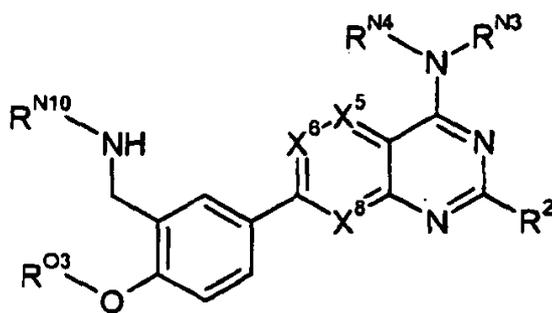
R² es NR^{N5}R^{N6}, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),

en donde

R^{N5} y **R^{N6}** son, independientemente, H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, un grupo arilo C₅₋₂₀, o R^{N5} y R^{N6}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, en que cada uno de alquilo C₁₋₇, heteroarilo C₅₋₂₀, arilo C₅₋₂₀ o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o una sal farmacéuticamente del mismo,

y en donde "arilo C₅₋₂₀", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C₅₋₂₀, teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (p. ej., condensados), y que tiene de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al menos uno de dicho o dichos anillos es un anillo aromático, y en que los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre; y con la condición de que cuando R² es morfolino no sustituido, R^{N3} y R^{N4}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un morfolino no sustituido, R⁷ es fenilo no sustituido, y cuando R² es piperidinilo no sustituido, R^{N3} y R^{N4}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un piperidinilo no sustituido, R⁷ es fenilo no sustituido.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I(A):



I(A)

en donde:

uno o dos de X⁵, X⁶ y X⁸ es N y los otros son CH;

R^{N3} y **R^{N4}**, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo

tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino); y R^{S3} es H, un grupo arilo C₅₋₂₀, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, o un grupo alquilo C₁₋₇, en que cada uno de alquilo C₁₋₇, heteroarilo C₅₋₂₀ o arilo C₅₋₂₀ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);
 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 y en donde "arilo C₅₋₂₀", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C₅₋₂₀, teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (p. ej. condensados), y teniendo de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al
 10 menos uno de dichos anillos es un anillo aromático, y en que los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre.

Preferencias adicionales

20 Las siguientes preferencias se pueden aplicar a cada uno de los aspectos de la presente invención, en los casos en que sea aplicable. Las preferencias para cada uno de los grupos se pueden combinar con los de para cualquiera o la totalidad de los otros grupos, según sea apropiado.

25 X^5 , X^6 y X^8

X^8 es N y X^5 y X^6 son CH.

R^7

30 R^7 se selecciona preferiblemente de un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido.

Si R^7 es un grupo arilo C₅₋₂₀, es preferiblemente un grupo arilo C₅₋₁₀ y más preferiblemente un grupo arilo C₅₋₆. Lo más preferiblemente, R^7 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇.

35 En una realización, R^7 es un grupo arilo C₅₋₁₀, opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇ (en donde los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, amino y arilo C₅₋₆). En otra realización, R^7 es un grupo arilo C₅₋₆, opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se
 40 seleccionan de ciano, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇ (en donde los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, amino y arilo C₅₋₆). En una realización adicional, R^7 es un grupo tiofenilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cloro, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, i-propoxi, benciloxi e hidroximetilo. En una realización
 45 adicional, R^7 es 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo o un grupo 3-hidroximetilfenilo. En una realización todavía adicional, R^7 es un grupo arilo según se define en cualquiera de los ejemplos 1a, 1b, 1d, 1e, 1f, 1g, 1i, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1q, 1bb, 1bc, 1be, 1bf, 1bg, 1bh, 1bi, 1bj o 1br.

R^{N10}

50 R^{N10} se selecciona preferiblemente de C(=S)R^{C3}, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido y un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, en que R^{C3} es como se define previamente.

55 Si R^{N10} es C(=S)R^{C3}, entonces preferiblemente R^{C3} es NR^{N11}R^{N12}, en que R^{N11} y R^{N12}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo.

Si R^{N10} es un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, preferiblemente es un grupo heteroarilo C₅₋₁₀ y, más preferiblemente, un grupo heteroarilo C₅₋₆. Lo más preferiblemente, es un grupo pirazol opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes
 60 opcionales se seleccionan preferiblemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇.

Si R^{N10} es un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente es un grupo arilo C_{5-10} y, lo más preferiblemente, un grupo arilo C_{5-6} . Lo más preferiblemente, es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} .

5 Si R^{N10} es un grupo alquilo C_{1-10} , preferiblemente es un grupo alquilo C_{1-10} y, más preferiblemente, un grupo alquilo C_{1-10} . Lo más preferiblemente es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} , éter, por ejemplo alcoxi C_{1-7} , tioéter, por ejemplo alquiltio C_{1-7} , arilo C_{5-20} , herociclilo C_{3-20} , heteroarilo C_{5-20} , ciano, éster, por ejemplo $-C(=O)OR$, en que R es alquilo C_{1-7} y amino, por ejemplo alquil C_{1-7} -amino, dialquil C_{1-7} -amino y alcoxi C_{1-7} -carbonilamino.

10 En una realización R^{N10} es un grupo tal como se muestra en cualquiera de los ejemplos 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8o, 8t, 8u, 8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ae, 8af, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8am, 8an, 8ao, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8at, 8au, 8av, 8aw, 8ax, 8ay, 8az, 8ba, 8bb, 8bc, 8bd, 8be y 8bg.

15 R^{O3}

R^{O3} es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^{O3} es un grupo alquilo C_{1-3} no sustituido, preferiblemente un grupo metilo.

20 R^{N3} y R^{N4}

R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos del anillo, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Grupos opcionalmente sustituidos preferidos incluyen, pero no se limitan a morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) y pirrolidinilo.

Más preferiblemente, el grupo formado es morfolino o tiomorfolino que están preferiblemente no sustituidos. El grupo más preferido es morfolino.

30 R^2

En una realización, R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido y un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

35 En otra realización, R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo C_{5-6} opcionalmente sustituido y un grupo arilo C_6 opcionalmente sustituido.

En una realización adicional, R^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, formilo, ciano, metilo, amido, metilo, metoximetilo e hidroximetilo.

40 Todavía en una realización adicional, R^2 es un grupo arilo tal como se muestra en cualquiera de los ejemplos 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9i, 9j, 9k, 9l, 9m, 9n y 9ae.

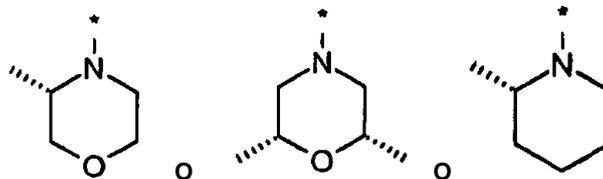
45 Preferiblemente, R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} son como se han definido previamente y, más preferiblemente, R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, que pueden estar opcionalmente sustituidos. El anillo tiene preferiblemente de 5 a 7 átomos del anillo. Grupos opcionalmente sustituidos preferidos incluyen, pero no se limitan a morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) y pirrolidinilo.

50 Sustituyentes N preferidos para los grupos piperazinilo y homopiperazinilo incluyen ésteres, en particular ésteres que portan un grupo alquilo C_{1-7} en calidad de un sustituyente éster, p. ej. $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ y $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

55 Sustituyentes C preferidos para los grupos incluyen alquilo C_{1-4} , preferiblemente metilo. Los grupos pueden portar uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes.

Grupos más preferidos son morfolino y piperidinilo. Estos están preferiblemente sustituidos con uno o dos sustituyentes metilo. Si estos grupos portan dos sustituyentes metilo, éstos se encuentran preferiblemente en átomos de carbono separados. Grupos particularmente preferidos incluyen:

60



En una realización de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- 5 X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 R^7 es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido;
 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos del anillo, el cual puede estar opcionalmente sustituido; y
 R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, y un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

En otra realización se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- 15 X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 R^7 es un grupo arilo C_{5-6} opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} (en donde los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , amino y arilo C_{5-6});
 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y
 R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo C_{5-6} opcionalmente sustituido y un grupo arilo C_6 opcionalmente sustituido.

En otra realización se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- 25 X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 R^7 es un grupo arilo C_{5-6} opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} (en donde los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , amino y arilo C_{5-6});
 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y
 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos del anillo, el cual puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- 40 X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 R^7 es un grupo arilo C_{5-6} opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, halo, hidroxilo, y alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} (en donde los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , amino y arilo C_{5-6});
 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y
 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo.

En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

R^7 es un grupo tiofenilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cloro, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, i-propoxi, benciloxi e hidroximetilo;

R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo.

En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

R^7 es un grupo tiofenilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cloro, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, i-propoxi, benciloxi e hidroximetilo;

R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

R^7 es un grupo tiofenilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cloro, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, i-propoxi, benciloxi e hidroximetilo;

R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino o tiomorfolino; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

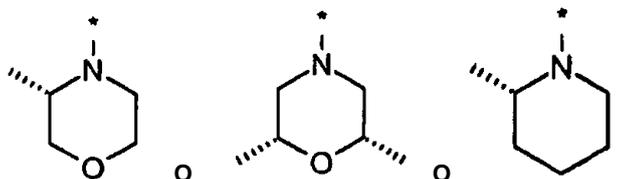
En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

R^7 es un grupo 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxifenilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo o un grupo 3-hidroximetilfenilo;

R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino o tiomorfolino; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo



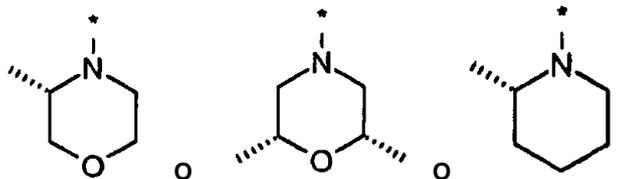
En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

R^7 es un grupo 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxifenilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo o un grupo 3-hidroximetilfenilo;

R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un morfolino no sustituido; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo



En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula I(A) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- 5 X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 R^{N10} se selecciona de $C(=S)R^{C3}$, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido y un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, en que R^{C3} es como se ha definido previamente;
 R^{O3} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;
 10 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos del anillo, el cual puede estar opcionalmente sustituido; y
 R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, y un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

15 En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula I(A) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 R^{N10} es $C(=S)R^{C3}$, un grupo heteroarilo C_{5-6} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{5-6} opcionalmente sustituido y un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, en que R^{C3} es $NR^{N11}R^{N12}$ y en que R^{N11} y R^{N12} ,
 20 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo;
 R^{O3} es un grupo alquilo C_{1-3} no sustituido;
 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y
 25 R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo C_{5-6} opcionalmente sustituido, y un grupo arilo C_6 opcionalmente sustituido.

En otra realización se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula I(A) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 R^{N10} es un grupo $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$, en que R^{N11} y R^{N12} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, o un grupo pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} , o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} , o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} , éter, por ejemplo alcoxi C_{1-7} , tioéter, por ejemplo alquiltio C_{1-7} , arilo C_{5-20} , heterociclilo C_{3-20} , heteroarilo C_{5-20} , ciano, éster, por ejemplo $-C(=O)OR$, en que
 35 R es alquilo C_{1-7} , y amino, por ejemplo alquil C_{1-7} -amino, dialquil C_{1-7} -amino y alcoxi C_{1-7} -carbonilamino;
 R^{O3} es un grupo metilo;
 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y
 40 R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 5 y 7 átomos del anillo que pueden estar opcionalmente sustituidos.

En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula I(A) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

- X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 50 R^{N10} es un grupo $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$, en que R^{N11} y R^{N12} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, o un grupo pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} , o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} , o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo,

hidroxilo, alquilo C₁₋₇, éter, por ejemplo alcoxi C₁₋₇, tioéter, por ejemplo alquiltio C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, ciano, éster, por ejemplo -C(=O)OR, en que

R es alquilo C₁₋₇, y amino, por ejemplo alquil C₁₋₇-amino, dialquil C₁₋₇-amino y alcoxi C₁₋₇-carbonilamino;

R^{O3} es un grupo metilo;

5 R^{N3} y R^{N4}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y
 R² es NR^{N5}R^{N6}, en que R^{N5} y R^{N6}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino
 10 opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo.

En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula I(A) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

X⁸ es N, y X⁵ y X⁶ son CH;

15 R^{N10} es un grupo C(=S)NR^{N11}R^{N12}, en que R^{N11} y R^{N12}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, o un grupo pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇, o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi
 20 C₁₋₇, o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, éter, por ejemplo alcoxi C₁₋₇, tioéter, por ejemplo alquiltio C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, ciano, éster, por ejemplo -C(=O)OR, en que

R es alquilo C₁₋₇, y amino, por ejemplo alquil C₁₋₇-amino, dialquil C₁₋₇-amino y alcoxi C₁₋₇-carbonilamino;

R^{O3} es un grupo metilo;

25 R^{N3} y R^{N4}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo; y
 R² es NR^{N5}R^{N6}, en que R^{N5} y R^{N6}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino
 30 opcionalmente sustituido, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo.

En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula I(A) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

X⁸ es N, y X⁵ y X⁶ son CH;

35 R^{N10} es un grupo C(=S)NR^{N11}R^{N12}, en que R^{N11} y R^{N12}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, o un grupo pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇, o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi
 40 C₁₋₇, o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, éter, por ejemplo alcoxi C₁₋₇, tioéter, por ejemplo alquiltio C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, ciano, éster, por ejemplo -C(=O)OR, en que

R es alquilo C₁₋₇, y amino, por ejemplo alquil C₁₋₇-amino, dialquil C₁₋₇-amino y alcoxi C₁₋₇-carbonilamino;

R^{O3} es un grupo metilo;

45 R^{N3} y R^{N4}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino o tiomorfolino; y
 R² es NR^{N5}R^{N6}, en que R^{N5} y R^{N6}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo (preferiblemente N-sustituido), homopiperazinilo (preferiblemente N-sustituido) o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido en el carbonmo con uno o más grupos alquilo C₁₋₄.

En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula I(A) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

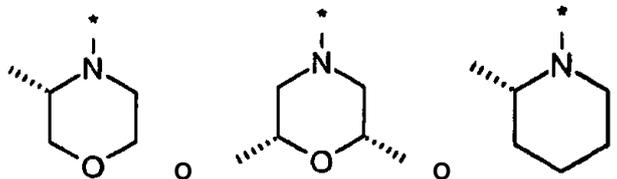
X⁸ es N, y X⁵ y X⁶ son CH;

50 R^{N10} es un grupo C(=S)NR^{N11}R^{N12}, en que R^{N11} y R^{N12}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, o un grupo pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇, o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi
 55 C₁₋₇, o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, éter, por ejemplo alcoxi C₁₋₇, tioéter, por ejemplo alquiltio C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, ciano, éster, por ejemplo -C(=O)OR, en que

R es alquilo C₁₋₇, y amino, por ejemplo alquil C₁₋₇-amino, dialquil C₁₋₇-amino y alcoxi C₁₋₇-carbonilamino;

60 R^{O3} es un grupo metilo;

R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino o tiomorfolino; y R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo



5 En una realización adicional se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula I(A) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que:

X^3 es N, y X^5 y X^6 son CH;

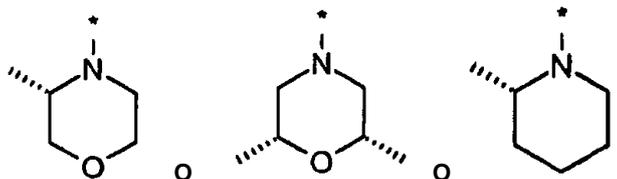
10 R^{N10} es un grupo $C(=S)NR^{N11}R^{N12}$, en que R^{N11} y R^{N12} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, o un grupo pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} , o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} , o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-7} , éter, por ejemplo alcoxi C_{1-7} , tioéter, por ejemplo alquiltio C_{1-7} , arilo C_{5-20} , heterociclilo C_{3-20} , heteroarilo C_{5-20} , ciano, éster, por ejemplo $-C(=O)OR$, en que

15 R es alquilo C_{1-7} , y amino, por ejemplo alquil C_{1-7} -amino, dialquil C_{1-7} -amino y alcoxi C_{1-7} -carbonilamino;

R^{O3} es un grupo metilo;

20 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman preferiblemente un grupo morfolino no sustituido; y

R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, en que R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo



25 En otro aspecto de la invención, compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos 1a, 1b, 1d, 1e, 1f, 1g, 1i, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1q, 1bb, 1bc, 1bd, 1be, 1bf, 1bg, 1bh, 1bi, 1br, 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8o, 8t, 8u, 8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ae, 8af, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8am, 8an, 8ao, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8at, 8au, 8av, 8aw, 8ax, 8ay, 8az, 8ba, 8bb, 8bc, 8bd, 8be, 8bg, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9i, 9j, 9k, 9l, 9m, 9n y 9ae, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Isómeros, sales, solvatos, formas protegidas y profármacos

35 Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares que incluyen, pero no se limitan a formas *cis*, y *trans*, formas *E* y *Z*; formas *c*, *t* y *r*; formas *endo* y *exo*, formas *R*, *S* y *meso*; formas *D* y *L*; formas *d* y *l*; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas *sin* y *anti*; formas *sinclinales* y *anticlinales*; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, cucurucho, sobre y media silla; y combinaciones de las mismas, a las que se alude aquí en lo que sigue colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

Si el compuesto está en forma cristalina, éste puede existir en un cierto número de formas polimórficas diferentes.

45 Obsérvese que, excepto tal como se comenta más abajo para formas tautoméricas, están específicamente excluidos del término "isómeros", tal como se utiliza en esta memoria, isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos más que meramente por la posición de átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-OCH_3$, no se ha de interpretar como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-CH_2OH$. De manera similar, una referencia a orto-clorofenilo no se ha interpretar como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase

de estructuras puede incluir formulas estructuralmente isoméricas que caen dentro de esa clase (p. ej. alquilo C₁₋₇ incluye *n*-propilo, e *iso*-propilo; butilo incluye *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo, metoxifenilo incluye *orto*-, *meta*- y *para*-metoxifenilo).

5 La exclusión anterior no pertenece a formas tautoméricas, por ejemplo formas ceto, enol y enolato, tal como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol, imino/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, *N*-nitroso/hidroxiato y nitro/aci-nitro.

10 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas isoméricas de este tipo que incluyen (total o parcialmente) mezclas racémicas y otras mezclas de las mismas. Métodos para la preparación (p. ej. síntesis asimétrica) y separación (p. ej. cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de formas isoméricas de este tipo son conocidos en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en esta memoria, o métodos conocidos, de una manera conocida.

15 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye también formas iónicas, sal, solvato y formas protegidas del mismo, por ejemplo tal como se comenta más abajo, así como sus diferentes formas polimórficas.

20 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se comentan en ref. 25.

25 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej. -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicas adecuados incluyen, pero no se limitan a iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ion amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (p. ej., NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

35 Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (p. ej. -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a los que se derivan de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso. Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, palmítico, láctico, málico, pamoico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, aspártico, benzoico, cinámico, pirúvico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, valérico y glucónico. Ejemplos de aniones poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

45 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un correspondiente solvato del compuesto activo. El término "solvato" se utiliza en esta memoria en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (p. ej. compuesto activo, sal de compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, al solvato se le puede aludir convenientemente como un hidrato, por ejemplo un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

50 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma químicamente protegida. La expresión "forma químicamente protegida", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos frente a reacciones químicas indeseables, es decir, están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como un grupo enmascarado o enmascarante o un grupo bloqueado o bloqueante). Al proteger un grupo funcional reactivo, se pueden realizar reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protegido se puede separar, habitualmente en una etapa subsiguiente, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, ref. 26.

60 Por ejemplo, un grupo hidroxilo se puede proteger como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un *t*-butil-éter, un bencil-, benzhidril (difenilmetil)- o tritil (trifenilmetil)-éter; un trimetilsilil- o *t*-butildimetilsilil-éter; o un éster acetílico (OC(=O)CH₃, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona se puede proteger como un acetal o cetal, respectivamente, en el que el grupo carbonilo ($>C=O$) se convierte en un diéter ($>C(OR)_2$), mediante reacción, por ejemplo, con un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis utilizando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

5 Por ejemplo, un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida o un uretano, por ejemplo como: una metil-amida ($-NHCO-CH_3$); una benciloxi-amida ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$), $-NH-Cbz$); como una t-butoxi-amida ($-NHCO-OC(CH_3)_3$, $-NH-Boc$); una 2-bifenil-2-propoxi-amida ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, $-NH-Bpoc$), como una 9-fluorenilmetoxi-amida ($-NH-Fmoc$), como una 6-nitroveratriloxi-amida ($-NH-Nvoc$), como una 2-trimetilsililetiloxi-amida ($-NH-Teoc$), como una 2,2,2-tricloroetiloxi-amida ($-NH-Troc$), como una aliloxi-amida ($-NH-Alloc$), como una 2(fenilsulfonil)etiloxi-amida ($-NH-Psec$); o, en casos adecuados, como un *N*-óxido ($>NO$).

10 Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster, por ejemplo como: un éster alquílico C_{1-7} (p. ej. un éster metílico; un éster *t*-butílico); un éster haloalquílico C_{1-7} (p. ej. un éster trihaloalquílico C_{1-7}); un éster alquil C_{1-7} -silyl-alquílico C_{1-7} ; o un éster aril C_{5-20} -alquílico C_{1-7} (p. ej. un éster bencilico, un éster nitrobencilico); o como una amida, por ejemplo como una metil-amida.

15 Por ejemplo, un grupo tiol se puede proteger como un tioéter ($-SR$), por ejemplo como: un bencil-tioéter; un acetamidometil-éter ($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$).

20 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en forma de un profármaco. El término "profármaco", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un compuesto que, cuando se metaboliza (p. ej. *in vivo*), proporciona el compuesto activo deseado. Típicamente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar propiedades de manipulación, administración o metabólicas ventajosas.

25 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (p. ej. un éster metabólicamente lábil, fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se escinde para proporcionar el fármaco activo. Ésteres de este tipo se pueden formar por esterificación, por ejemplo de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) en el compuesto parental, en los casos en los que sea apropiado, con protección previa de cualesquiera otros grupos reactivos presentes en el compuesto parental, seguido de desprotección, si se requiere. Ejemplos de ésteres metabólicamente lábiles de este tipo incluyen aquellos en donde R es alquilo C_{1-20} (p. ej. $-Me$, $-Et$); aminoalquilo C_{1-7} (p. ej. aminoetilo; 2-(*N,N*-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y aciloxi-alquilo C_{1-7} (p. ej. aciloximetilo; aciloxietilo; p. ej. pivaloliloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropirani)carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropirani)carboniloxietilo; 4-(tetrahidropirani)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropirani)carboniloxietilo.

40 Formas profármaco adecuadas adicionales incluyen sales fosfonato y glicolato. En particular, grupos hidroxilo ($-OH$) se pueden introducir en profármacos fosfonato mediante reacción con clorodibencilfosfito, seguido de hidrogenación, para formar un grupo fosfonato $-O-P(=O)(OH)_2$. Un grupo de este tipo se puede clarificar mediante enzimas fosfatasa durante el metabolismo para proporcionar el fármaco activo con el grupo hidroxilo.

45 También, algunos profármacos son activados enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo o un compuesto que, tras la reacción química ulterior, proporciona el compuesto activo. Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glicósido o puede ser un derivado de un éster de aminoácido.

50 Acrónimos

Por conveniencia, muchos restos químicos se representan utilizando abreviaturas bien conocidas que incluyen, pero no se limitan a metilo (*Me*), etilo (*Et*), *n*-propilo (*nPr*), *iso*-propilo (*iPr*), *n*-butilo (*nBu*), *terc*-butilo (*tBu*), *n*-hexilo (*nHex*), ciclohexilo (*cHex*), fenilo (*Ph*), bifenilo (*biPh*), bencilo (*Bn*), naftilo (*naf*), metoxi (*MeO*), etoxi (*EtO*), benzoilo (*Bz*) y acetilo (*Ac*).

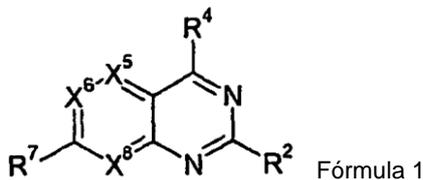
55 Por conveniencia, muchos compuestos químicos se representan utilizando abreviaturas bien conocidas que incluyen, pero no se limitan a metanol (*MeOH*), etanol (*EtOH*), *iso*-propanol (*i-PrOH*), metil-etil-cetona (*MEK*), éter o dietil-éter (*Et₂O*), ácido acético (*AcOH*), diclorometano (cloruro de metileno, *DCM*), ácido trifluoroacético (*TFA*), dimetilformamida (*DMF*), tetrahidrofurano (*THF*) y dimetilsulfóxido (*DMSO*).

60

Síntesis general

Compuestos de la fórmula I se pueden representar por la Fórmula 1:

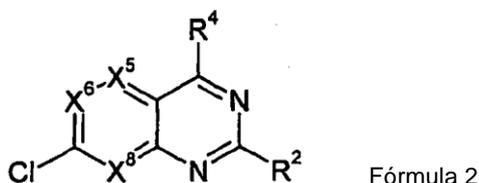
5



en donde R⁴ representa NR^{N3}R^{N4}.

Compuestos de fórmula 1 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 2:

10

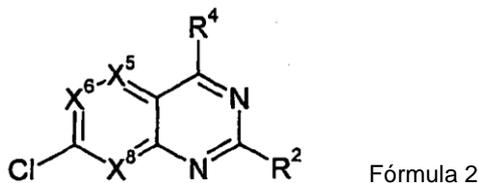


15

Cuando R⁷ es NR^{N1}R^{N2}, esto se realiza mediante reacción con K^TH. Cuando R⁷ es un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido, esto se realiza mediante reacción con R⁷B(OAlk)₂, en que cada uno de Alk es independientemente alquilo C₁₋₇ o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo C₅₋₇. Cuando R⁷ es un grupo amida, urea, o sulfonamida, se sintetiza mediante reacción con amoníaco, seguido de reacción de la amida primaria resultante con el cloruro de ácido, isocianato o cloruro de sulfonilo apropiado. Cuando R⁷ es OR^{O1} o SR^{S1}, esto es mediante reacción con carbonato de potasio en el alcohol apropiado o disolvente tiol.

20

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Formula 1 a partir de un compuesto de Fórmula 2:



25

en donde:

30

R⁴ es NR^{N3}R^{N4}, en que R^{N3} y R^{N4}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo;
 R² se selecciona H, halo OR^{O2}, SR^{S2b}, NR^{N5}R^{N6}, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido y un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido,
 en donde R^{O2} y R^{S2b} se seleccionan de H, un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido y R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido y un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido, o R^{N5} y R^{N6}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo,

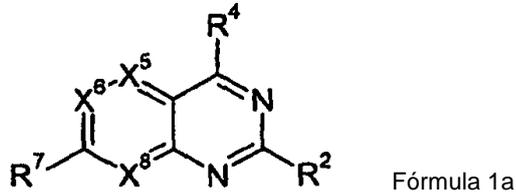
35

que comprende

40

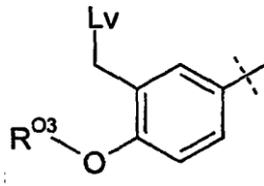
- (a) cuando R⁷ es NR^{N1}R^{N2}, reacción del compuesto de fórmula 2 con R^TH; o
- (b) cuando R⁷ es un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido, reacción del compuesto de fórmula 2 con R⁷B(OAlk)₂ en que cada uno de Alk es independientemente alquilo C₁₋₇ o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo C₅₋₇, o
- (c) cuando R⁷ es un grupo amida, urea o sulfonamida, reacción de un compuesto de fórmula 2 con amoníaco, seguido de reacción de la amina primaria resultante con el cloruro de ácido, isocianato o cloruro de sulfonilo apropiado, o
- (d) cuando R⁷ es OR^{O1} o SR^{S1}, mediante reacción del compuesto de fórmula 1 en presencia de una base en el disolvente alcohol o tiol apropiado.

Compuestos de fórmula I(A) se pueden sintetizar mediante reacción de un compuesto de fórmula



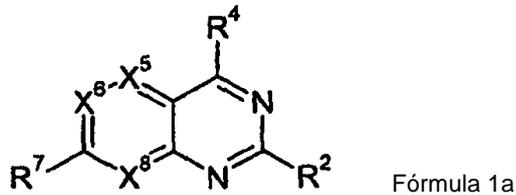
5 en donde R^4 representa $NR^{N3}R^{N4}$, y

R^7 es

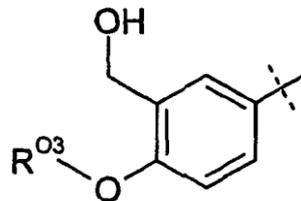


10 en donde Lv es un grupo lábil tal como un halógeno, por ejemplo cloro, o un grupo OSO_2R , en que R es alquilo o arilo tal como metilo, mediante reacción con $R^{N10}NH_2$.

15 Compuestos de Fórmula 1a se pueden sintetizar mediante reacción de un compuesto de Fórmula 1b

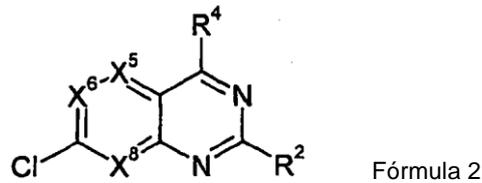


en donde R^4 representa $NR^{N3}R^{N4}$, y R^7 es



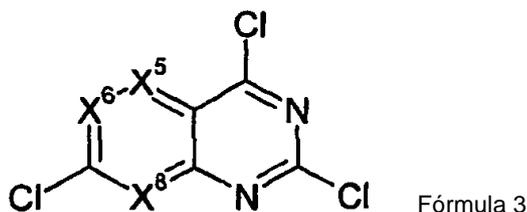
20 con un cloruro de alquil- o aril-sulfonilo en presencia de una base.

Compuestos de Fórmula 1b se pueden sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 2:



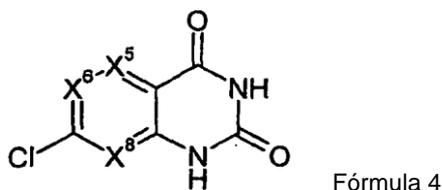
25 con $R^7B(OAlk)_2$ en que cada uno de Alk es independientemente alquilo C_{1-7} o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo C_{5-7} .

30 Compuestos de Fórmula 2 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 3:



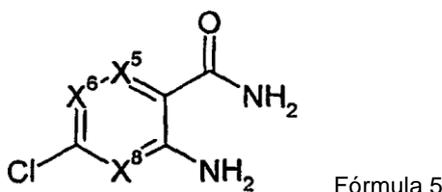
mediante reacción con HR^4 ($HNR^{N3}R^{N4}$) seguido de reacción con HR^2 .

5 Compuestos de Fórmula 3 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 4:



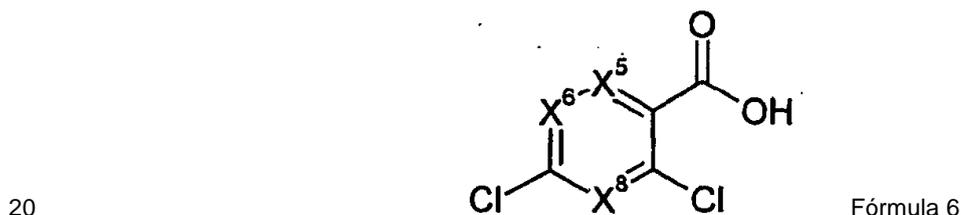
mediante tratamiento con $POCl_3$ y N,N-diisopropilamina, por ejemplo.

10 Compuestos de Fórmula 4 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 5:

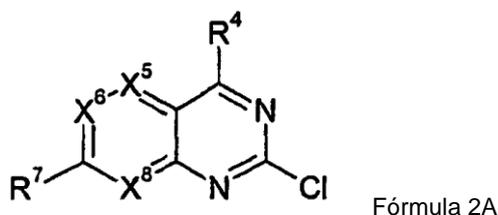


15 mediante tratamiento con cloruro de oxalilo, por ejemplo.

Compuestos de Fórmula 5 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 6, por ejemplo mediante reacción con amoníaco líquido seguido de reacción con cloruro de tionilo y gas amoníaco:



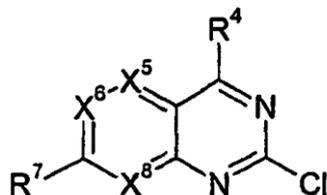
Alternativamente, compuestos de fórmula 1 se pueden sintetizar a partir de compuestos de Fórmula 2A:



25 Cuando R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, esto se realiza mediante reacción con R^2H . Cuando R^2 es un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, esto se realiza mediante reacción con $R^2B(OAlk)_2$, en que cada uno de Alk es independientemente alquilo C_{1-7} o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo C_{5-7} . Cuando R^2 es OR^{O2} o SR^{S2b} , esto se realiza mediante reacción con carbonato de potasio en el disolvente alcohol tiol apropiado.

30

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1 a partir de un compuesto de fórmula 2A:



Fórmula 2A

5

en donde

R^4 es $NR^{N3}R^{N4}$, en que R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo; y

10

R^7 se selecciona de halo, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido o un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido,

15

en que R^{O1} y R^{S1} se seleccionan de H, un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido o un grupo alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido; R^{N1} y R^{N2} se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, o R^{N1} y R^{N2} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo;

20

R^{C1} se selecciona de H, un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido o $NR^{N8}R^{N9}$ en que R^{N8} y R^{N9} se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, o R^{N8} y R^{N9} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo;

R^{S2a} se selecciona de H, un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido o un grupo alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido; y

R^{N7a} y R^{N7b} se seleccionan de H y un grupo alquilo C_{1-4} ;

que comprende

25

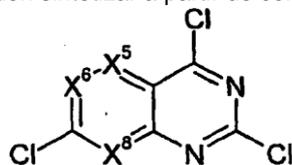
(a) cuando R^2 es $NR^{N5}R^{N6}$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2A con R^2H , o

(b) cuando R^2 es un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2A con $R^2B(OAlk)_2$, en que cada uno de Alk es independientemente alquilo C_{1-7} o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo C_{5-7} , o

30

(c) cuando R^2 es OR^{O2} o SR^{S2b} , hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2A en presencia de una base en el disolvente alcohol o tiol apropiado.

Compuestos de Fórmula 2A se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 3:



Fórmula 3

35

mediante reacción con $HR^4(HNR^{N3}R^{N4})$, seguido de reacción con HR^7 o un equivalente de HR^7 . Por ejemplo, cuando R^7 es un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, esto se realiza mediante reacción con $R^7B(OAlk)_2$, en que cada uno de Alk es independientemente alquilo C_{1-7} o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo C_{5-7} .

40

Uso

La presente invención proporciona compuestos activos, específicamente activos para inhibir la actividad de mTOR.

45

El término "activo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a compuestos que son capaces de inhibir la actividad de mTOR y, específicamente, incluye tanto compuestos con actividad intrínseca (fármacos) como profármacos de compuestos de este tipo, profármacos que pueden por sí mismos exhibir una pequeña actividad o ninguna actividad intrínseca.

Un ensayo que puede utilizarse convenientemente con el fin de evaluar la inhibición de mTOR ofrecida por un compuesto particular se describe en los ejemplos que figuran más abajo.

5 La presente invención considera, además, un método para inhibir la actividad de mTOR en un célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo, preferiblemente en forma de una composición farmacéuticamente aceptable. Un método de este tipo se puede poner en práctica *in vitro* o *in vivo*.

10 Por ejemplo, una muestra de células se puede hacer crecer *in vitro* y un compuesto activo se puede poner en contacto con dichas células, y se observa el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplos de "efecto", se puede determinar la inhibición del crecimiento celular en un determinado tiempo o la acumulación de células en la fase G1 del ciclo celular a lo largo de un determinado tiempo. En los casos en los que se encuentra que el compuesto activo ejerce una influencia sobre las células, éste se puede utilizar como un marcador de pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en métodos para tratar a un paciente que porta células del mismo tipo celular.

15 El término "tratamiento", tal como se utiliza en esta memoria en el contexto de tratar una afección, pertenece generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o un animal (p. ej. en aplicaciones veterinarias) en las que se alcanza un efecto terapéutico deseado, por ejemplo la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad del progreso, una detención en la velocidad del progreso, una mejora de la afección y un curado de la afección. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis).

20 El término "adjunto", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere al uso de compuestos activos en unión con medios terapéuticos conocidos. Medios de este tipo incluyen regímenes citotóxicos de fármacos y/o radiación ionizante tal como se utiliza en el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer. Ejemplos de agentes anticancerígenos adjuntos que podrían combinarse con compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes: agentes alquilantes: nitrógeno mostaza, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucilo; nitrosoureas: carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU), etilenimina/
 25 metilmelamina, trietilenmelamina (TEM), trietilen tiofosforamida (tiotepa), hexametilmelamina (HMM, altretamina); alquil-sulfonatos; busulfan; triazinas, dacarbazina (DTIC): antimetaboliteo; análogos de ácido fólico, metotrexato, trimetrexato, análogos de pirimidina, 5-fluorouracilo, fluorodesoxiuridina, gemcitabina, citosina arabinósido (AraC, citarabina), 5-azacitidina, 2,2'-difluorodesoxicidina: análogos de purina; 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, 2'-desoxicoformicina (pentostatina, eritrohidroxinoniladenina (EHNA), fludarabina fosfato, 2-clorodesoxiadenosina (cladribina, 2-CdA): inhibidores de topoisomerasa I; camptotecina, topotecan, irinotecan, rubitecan: productos naturales; fármacos antimetabólicos, paclitaxel, alcaloides vinca, vinblastina (VLB), vincristina, vinorelbina, Taxotere™ (docetaxel), estramustina, estramustina fosfato; epipodofilotoxinas, etopósido, tenipósido: antibióticos; actinomomicina D, daunomicina (rubidomicina), doxorubicina (adriamicina), mitoxantrona, idarubicina, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina C, dactinomomicina: enzimas; L-asparaginasa, RNAsa A: modificadores de la respuesta biológica; interferón-alfa, IL-2, GCSF, GM-CSF: agentes de diferenciación; derivados del ácido retinoico: radiosensibilizadores; metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimnidazol, etanidazol, nimorazol, RSU 1069, EO9, RB 6145, SR4233, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina, 5-yododesoxiuridina, bromodesoxicidina: complejos de coordinación del platino; cisplatino, carboplatino: antracenediona; mitoxantrona, urea AQ4N sustituida, hidroxiaurea; derivados de metilhidrazina, N-metilhidrazina (MIH), procarbazona; supresor adrenocortical, mitotano (o.p'-DDD), aminoglutetimida: citoquinas; interferón (α , β , γ), interleuquina; hormonas y antagonistas; adrenocorticosteroides/antagonistas, prednisona y equivalentes, dexametasona, aminoglutetimida; progestinas, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol; estrógenos, dietilestilbestrol, etinil estradiol/equivalentes; antiestrógeno, tamoxifeno; andrógenos, propionato de testosterona, fluoximesterona/equivalentes; antiandrógenos, flutamida, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, leuprolida; anti-andrógenos no esteroideos, flutamida; inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGF; inhibidores de proteasoma.

30 También se pueden utilizar compuestos activos como aditivos a los cultivos celulares para inhibir mTOR, por ejemplo con el fin de sensibilizar células a agentes quimioterapéuticos conocidos o tratamientos de radiación ionizante *in vitro*.

35 Compuestos activos también se pueden utilizar como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo con el fin de determinar si es probable que un hospedante candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Cáncer

La presente invención proporciona compuestos activos que son agentes anticancerígenos o adyuvantes para tratar el cáncer. Una persona de experiencia ordinaria en la técnica es capaz fácilmente de determinar si un compuesto candidato trata o no una afección cancerosa para cualquier tipo de célula particular, ya sea sola o en combinación.

Ejemplos de cánceres incluyen, pero no se limitan a cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer del intestino, cáncer de colon, carcinoma de mama, carcinoma de ovarios, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma y leucemias.

Se puede tratar cualquier tipo de célula que incluye, pero no se limita a pulmón, gastrointestinal (incluido, p. ej., intestino, colon), mama (mamaria), ovarios, próstata, hígado (hepática), de riñón (renal), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

El tratamiento anticancerígeno definido antes en esta memoria se puede aplicar como una terapia sola o puede implicar, además de al compuesto de la invención, una cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Una quimioterapia de este tipo puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferantes/antineoplásticos y combinaciones de los mismos tales como se utilizan en la oncología médica, tal como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, nitrógeno mostaza, melfalan, clorambucilo, busulfan, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosido e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides tales como taxol y taxotere e inhibidores de poliquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como anti-estrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), anti-andrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y busarelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5^{*}-reductasa tal como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de la quinasa c-Src tales como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxinilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; sollicitud de patente internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) e inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra heparanasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, inhibidores de este tipo incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento y anticuerpos contra receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, C225] y cualesquiera anticuerpos contra el factor de crecimiento o receptores del factor de crecimiento descritos por Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); inhibidores de este tipo incluyen también inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidermal (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización de células a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de la familia de factores de crecimiento del hepatocito, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de quinasa del receptor IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como inhibidores CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes anti-angiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab

(Avastin™) e inhibidores de tirosina quinasa del receptor VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354, y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina avb3 y angiostatina)];

(vi) agentes de lesión vascular tales como Combrestastina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que se dirigen a las dianas listadas anteriormente tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica que incluyen, por ejemplo, estrategias para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, estrategias GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida a genes) tales como las que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia que incluyen, por ejemplo, estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de células de tumores de pacientes tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que utilizan células inmunes tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, estrategias que utilizan líneas de células tumorales transfectadas con citoquina y estrategias que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

25 Administración

El compuesto activo o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo se puede administrar a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea por vía sistémica/periférica o en el lugar de la acción deseada, que incluye, pero no se limita a las vías oral, (p. ej. mediante ingestión), tópica (que incluye, p. ej., transdermal, intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (p. ej., mediante terapia de inhalación o insuflación utilizando, p. ej., un aerosol, p. ej. a través de la boca o nariz); rectal; vaginal; parenteral (por ejemplo mediante inyección incluida la subcutánea, intradermal, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito, por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular.

El sujeto puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (p. ej. un cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (p. ej. un ratón), canino (p. ej. un perro), felino (p. ej. un gato), equino (p. ej. un caballo), un primate, simio (p. ej. un mono o simio), un mono (p. ej. titi, babuino), un simio (p. ej. gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

40 Formulaciones

Aunque es posible que el compuesto activo sea administrado solo, es preferible que esté presente como una composición farmacéutica (p. ej. formulación) que comprende al menos un compuesto activo según se define antes, junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Así, la presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas, según se definen antes, y métodos para preparar una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto activo, según se define antes, junto con uno o más vehículos, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables según se describe en esta memoria.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en esta memoria pertenece a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (p. ej. ser humano) sin un toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivo, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada uno de los vehículos, excipientes, etc. debe también ser "aceptable", en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales. Véanse, por ejemplo refs. 27 a 29.

- 5 Las formulaciones pueden estar convenientemente presentes en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Métodos de este tipo incluyen la etapa de asociar el compuesto activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el compuesto activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, conformando el producto.
- 10 Las formulaciones pueden estar en forma de líquidos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, jarabes, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, supositorios, pesarios, ungüentos, geles, pastas, cremas, sprays, vapores, espumas, lociones, aceites, bolos, electuarios o aerosoles.
- 15 Formulaciones adecuadas para la administración oral (p. ej. mediante ingestión) se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; en forma de un bolo; en forma de un electuario; o en forma de una pasta.
- 20 Un comprimido se puede preparar por medios convencionales, p. ej. compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto activo en forma libremente fluente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (p. ej. povidona, gelatina, acacia, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (p. ej. lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno-fosfato de calcio);
- 25 lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, sílice); desintegrantes (p. ej. almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (p. ej. lauril-sulfato de sodio); y conservantes (p. ej. p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico). Tabletas moldeadas se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en forma de polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o proveer de
- 30 incisiones y se pueden formular con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto activo que lo contiene, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden ser provistos opcionalmente de un revestimiento entérico para proporcionar la liberación en partes del intestino que no sea el estómago.
- 35 Formulaciones adecuadas para la administración tópica (p. ej. transdermal, intranasal, ocular, bucal y sublingual) se pueden formular en forma de un ungüento, crema, suspensión, loción, polvo, disolución, pasta, gel, spray, aerosol o aceite. Alternativamente, una formulación puede comprender un parche o un apósito tal como un vendaje o un esparadrapo adhesivo impregnado con compuestos activos y, opcionalmente, uno o más excipientes o diluyentes.
- 40 Formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el compuesto activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte tal como gelatina y glicerol, o sacarosa y acacia; y colutorios que comprenden el compuesto activo en un vehículo líquido adecuado.
- 45 Formulaciones adecuadas para la administración tópica a los ojos incluyen también gotas oculares, en donde el compuesto activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto activo.
- 50 Formulaciones adecuadas para la administración por vía nasal, en donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo tosco que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 500 micras que se administra de la manera en la que se esnifa, es decir mediante inhalación rápida a través del paso nasal desde un recipiente al polvo mantenido próximo a la nariz. Formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido para administración tal como, por ejemplo, spray nasal, gotas nasales o mediante administración de aerosol mediante nebulizador, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del compuesto
- 55 activo.
- 60 Formulaciones adecuadas para la administración mediante inhalación incluyen las que se presentan como un spray de aerosol a partir de un envase presurizado, con el uso de un agente propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

Formulaciones adecuadas para la administración tópica a través de la piel incluyen ungüentos, cremas y emulsiones. Cuando se formulan en un ungüento, el compuesto activo puede emplearse opcionalmente como una base parafínica o una base de ungüento miscible en agua. Alternativamente, los compuestos activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del compuesto activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Ejemplos de potenciadores de la penetración dérmica de este tipo incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Cuando se formula como una emulsión tópica, la fase oleosa puede comprender opcionalmente meramente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente) o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir a ambos, un aceite y una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituye la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de cremas.

Emulgentes y estabilizadores de la emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril-sulfato de sodio. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites, que posiblemente sea utilizada en formulaciones de emulsión farmacéutica, puede ser muy baja. Así, la crema debería ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar pérdidas de tubos u otros recipientes. Se pueden utilizar ésteres alquílicos mono- o di-básicos de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo ésteres preferidos los tres últimos. Estos se pueden utilizar solos o en combinación en función de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden utilizar lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Formulaciones adecuadas para la administración por vía rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray que contienen, además del compuesto activo, vehículos como los que se conocen en la técnica como apropiados.

Formulaciones adecuadas para la administración por vía parenteral (p. ej. mediante inyección, incluida la cutánea, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradermal) incluyen disoluciones para inyección acuosas y no acuosas, isotónicas, apirógenas y estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas en micropartículas que se diseñan para fijar como objetivo el compuesto a componentes de la sangre o uno o más órganos. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para uso en formulaciones de este tipo incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de Ringer lacteada. Típicamente, la concentración del compuesto activo en la disolución es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en dosis unitaria o en recipientes sellados multidosis, por ejemplo ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado secado por liofilización (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Disoluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos. Las formulaciones pueden estar en forma de liposomas u otros sistemas en micropartículas que se diseñan para fijar como objetivo el compuesto activo a componentes de la sangre o uno o más órganos.

Dosificación

Se apreciará que dosificaciones apropiadas de los compuestos activos y composiciones que comprenden los compuestos activos pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima implicará generalmente el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial

de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen, pero no se limitan a la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación y la edad, sexo, peso, estado, salud general e historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto y vía de administración se encontrarán, en última instancia, a la discreción del médico, a pesar de que, generalmente, la dosificación será para conseguir concentraciones locales en el lugar de acción que alcancen el efecto deseado sin provocar efectos secundarios dañinos o perjudiciales sustanciales.

La administración *in vivo* se puede realizar en una dosis, de forma continua o intermitente (p. ej. en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del transcurso del tratamiento. Métodos para determinar los medios y la dosificación de administración más eficaces son bien conocidos por los expertos en la técnica y variarán con la formulación utilizada para la terapia, el fin de la terapia, la célula diana que esté siendo tratada y el sujeto que esté siendo tratado. Se pueden llevar a cabo administraciones sencillas o múltiples, seleccionándose el nivel y modelo de dosis por parte del médico encargado.

En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. En los casos en los que el compuesto activo sea una sal, un éster, profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto parental y, así, se incrementa proporcionalmente el peso real a utilizar.

Ejemplos

Métodos experimentales generales

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo utilizando placas de vidrio con respaldo Merck Kieselgel 60 F₂₅₄. Las placas se visualizaron mediante el uso de una lámpara UV (254 nm). Para la cromatografía de resolución instantánea se empleó gel de sílice 60 (tamaños de partícula 40-63 µm) suministrado por E. M. Merck. Los espectros de ¹H-RMN se registraron a 300 MHz en un instrumento Bruker DPX-300. Los desplazamientos químicos se referenciaron con relación a tetrametilsilano.

Purificación e identificación de muestras de bancos

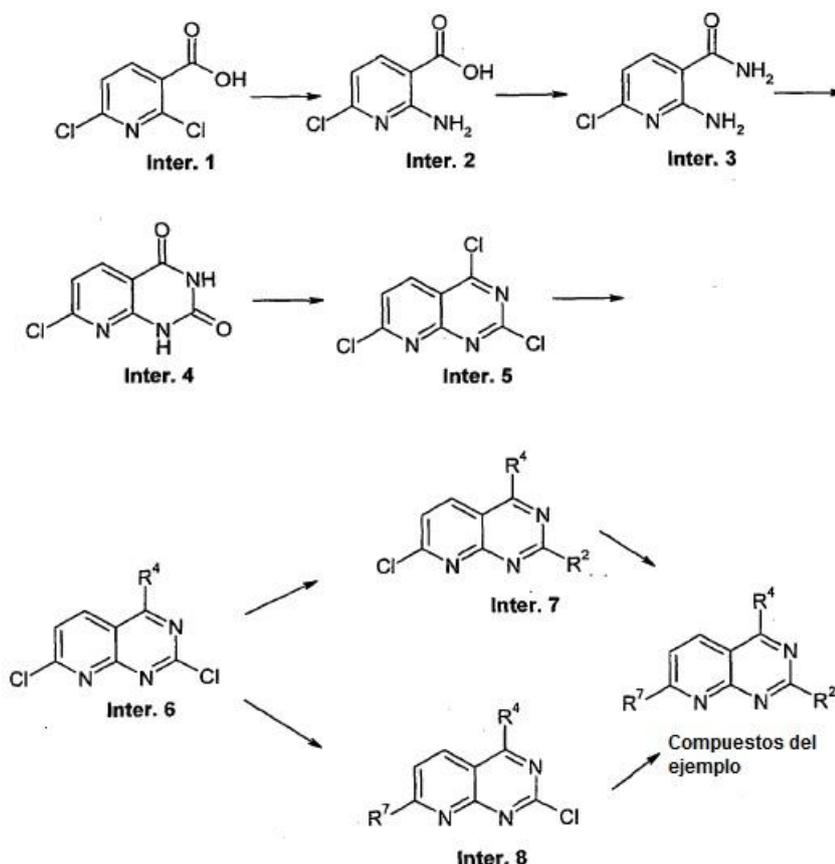
Las muestras se purificaron en unidades LC Gilson. Fase móvil A – TFA acuoso al 0,1%, fase móvil B – acetonitrilo; caudal 6 ml/min; gradiente – comenzando típicamente a 90% de A/10% de B durante 1 minuto, aumentando hasta 97% después de 15 minutos, manteniendo durante 2 minutos, luego de nuevo a las condiciones de partida. Columna: Jones Chromatography Genesis 4 µm, columna C18, 10 mm x 250 mm. Adquisición del pico en base a la detección UV a 254 nm.

Los espectros de masas se registraron en un instrumento Finnegan LCQ en modo de ion positivo. Fase móvil A – ácido fórmico acuoso al 0,1%, fase móvil B – acetonitrilo; caudal 2 ml/min; gradiente – comenzando a 95% de A/5% de B durante 1 minuto, aumentando hasta 98% de B después de 5 minutos y manteniendo durante 3 minutos antes de volver a las condiciones de partida. Columna; varía, pero siempre C18 50 mm x 4,6 mm (actualmente Genesis C18 4 µm. Jones Chromatography). Detección PDA Waters 996, intervalo de barrido 210-400 nm.

Síntesis por microondas

Las reacciones se llevaron a cabo utilizando una unidad de síntesis por microondas Personal Chemistry™ Emrys Optimiser con brazo robótico. Intervalo de potencia entre 0-300 W a 2,45 GHz. Intervalo de presión entre 0-20 bar; incremento de temperatura entre 2-5°C/s; intervalo de temperaturas 60-250°C.

Síntesis de derivados de piridopirimidina 2,4,7-sustituídos

**Compuestos intermedios:**

5

a) *Ácido 2-cloronicotínico (Inter. 2)*

A ácido 2,6-dicloronicotínico (**Inter. 1**) (1 equiv) se añadió amoníaco líquido (suficiente para preparar una disolución 0,6 M de sustrato en amoníaco). La suspensión se selló en un recipiente de presión que luego se calentó lentamente hasta 130°C. Se notó que a esta temperatura se observó una presión de 18 bar. Esta temperatura y presión se mantuvieron durante 16 horas adicionales, tras lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se abrió el recipiente de presión y la reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1 volumen de reacción). La disolución resultante se acidificó hasta pH 1-2 utilizando HCl concentrado que provocó que se formara un precipitado. La mezcla de carácter ácido se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó de esta forma durante 30 minutos adicionales. Después, la suspensión se extrajo con dietiléter (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos reunidos se filtraron luego y el filtrado se concentró *en vacío* para dar un sólido blanco que se secó adicionalmente sobre P₂O₅ para dar el compuesto del título (rendimiento del 90% y pureza del 96%) en una forma adecuadamente pura para ser utilizada sin purificación adicional alguna. m/z (LC-MS, ESP): 173 [M+H]⁺ R/T = 3,63 min.

20 b) *2-amino-6-cloronicotinamida (Inter. 3)*

A una disolución 0,3 M de ácido 2-amino-6-cloronicotínico (**Inter. 2**) (1 equiv) en THF anhidro, bajo una atmósfera inerte, se añadió cloruro de tionilo (3,3 equiv) de una manera gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró *en vacío* para dar un residuo sólido amarillo bruto. El sólido bruto se disolvió en THF (igual al volumen de reacción inicial) y se concentró *en vacío* para dar un residuo sólido amarillo. El residuo se disolvió una vez más en THF y se concentró como antes para dar un residuo sólido que luego se disolvió en THF (para dar una disolución de 0,3 M) y se burbujeó gas amoníaco a través de la disolución durante 1 hora. El precipitado resultante se separó mediante filtración y el filtrado se concentró *en vacío* para dar un precipitado amarillo que se trituró con agua a 50°C y luego se secó para dar el compuesto del título (rendimiento del 92%, pureza del 93%), adecuadamente limpio para ser utilizado sin

30

purificación ulterior alguna. m/z (LC-MS, ESP): 172 [M+H]⁺ R/T = 3,19 min.

c) 7-cloro-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (**Inter. 4**)

5 A una disolución agitada (0,06 M) de 2-amino-6-cloronicotinamida (**Inter. 3**) (1 equiv) en tolueno anhidro bajo una atmósfera inerte se añadió cloruro de oxalilo (1,2 equiv) de una manera gota a gota. La mezcla resultante se calentó luego a reflujo (115°C) durante 4 horas, tras lo cual se enfrió y se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción bruta se concentró luego hasta la mitad de su volumen *en vacío* y se filtró para dar el producto deseado en una forma adecuadamente pura (rendimiento del 95%, pureza del 96%) a utilizar sin purificación adicional alguna.
10 m/z (LC-MS, ESP): 196 [M+H]⁺ R/T = 3,22 min.

d) 2,4,7-tricloro-pirido[2,3-d]pirimidina (**Inter. 5**)

15 A una suspensión 0,5 M agitada de la diona (**Inter. 4**) (1 equiv) en tolueno anhidro bajo una atmósfera inerte se añadió lentamente diisopropiletilamina (3 equiv). La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de la adición de POCl₃ (3 equivalentes). Después, la reacción se calentó hasta 100°C durante 2,5 horas antes de ser enfriada y concentrada *en vacío* para dar una suspensión bruta que luego se suspendió en EtOAc y se filtró a través de una almohadilla delgada de Celite™. El filtrado se concentró *en vacío* para dar un aceite pardo que se disolvió en CH₂Cl₂ y se agitó sobre gel de sílice durante 30 minutos. Después de este tiempo, la sílice se separó mediante filtración, el filtrado se concentró y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea (SiO₂) para dar el compuesto del título en una forma analíticamente pura (rendimiento del 48%, pureza del 96%). m/z (LC-MS, ESP): 234 [M+H]⁺ R/T = 4,21 min.

25 e) 4-amino-2,7-dicloropiridopirimidinas (**Inter. 6**)

A una disolución agitada y enfriada (0-5°C) (0,1 M) del sustrato tricloro (**Inter. 5**) (1 equiv) en CH₂Cl₂ se añadió diisopropiletilamina (1 equiv) de una manera gota a gota. La amina apropiada (1 equiv) se añadió luego a la mezcla de reacción en porciones a lo largo del período de 1 hora. La disolución se mantuvo a la temperatura ambiente con agitación durante 1 hora adicional antes de lavar la mezcla con agua (2 x 1 volumen de reacción). Los extractos acuosos se reunieron y extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 1 volumen de reacción). Los extractos orgánicos se combinaron luego, se secaron (sulfato de sodio), filtraron y concentraron *en vacío* para dar un residuo oleoso que solidificó tras secado prolongado. El sólido se trituró con dietiléter y luego se filtró y la torta se lavó con dietiléter frío para dejar el compuesto del título en una forma limpia adecuada a utilizar sin purificación ulterior alguna.

30 **Inter. 6a:** 2,7-dicloro-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina; R⁴ = morfolino; (rendimiento del 92%, pureza del 90%) m/z (LC-MS, ESP): 285 [M+H]⁺ R/T = 3,90 min.

35 **Inter. 6b:** 2,7-dicloro-4-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-pirido[2,3-d]pirimidina; R⁴ = (2R,6S)-2,6-dimetil-morfolino; (rendimiento del 99%, pureza del 90%) m/z (LC-MS, ESP): 313 [M+H]⁺ R/T = 4,39 min.

40 f) 2,4-diamino-7-cloropiridopirimidinas (**Inter. 7**)

A una disolución (0,2 M) del sustrato dicloro apropiado (**Inter. 6a o 6b**) (1 equiv) en dimetilacetamida anhidra bajo una atmósfera inerte se añadió diisopropiletilamina (1 equiv) seguido de la amina apropiada (1 equiv). La mezcla resultante se calentó durante 48 horas a 70°C antes de ser enfriada hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (1 volumen de reacción) y luego se lavó con agua (3 x 1 volumen de reacción). El extracto orgánico se concentró *en vacío* para dar un jarabe que se disolvió en EtOAc (1 volumen de reacción) y se lavó con disolución saturada de salmuera antes de secar (sulfato de sodio) y concentrar *en vacío* para dar un aceite. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea (SiO₂, eluido con EtOAc: Hex (7:3) hasta (1:1)) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo que estaba adecuadamente limpio para ser utilizado sin purificación adicional alguna.

45 **Inter. 7a:** 7-cloro-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina; R⁴ = morfolino; R² = cis-dimetilmorfolina; (rendimiento del 45%, pureza del 85%) m/z (LC-MS, ESP): 348 [M+H]⁺ R/T = 4,16 min.

Inter. 7b: 7-cloro-4-(2-metil-piperidin-1-il)-2-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina; R⁴ = morfolino; R² = 2-metilpiperidina; (rendimiento del 57%, pureza del 95%) m/z (LC-MS, ESP): 348.1 [M+H]⁺ R/T = 3,42 min.

50 **Inter. 7c:** 7-cloro-4-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)pirido[2,3-d]pirimidina (compuesto intermedio para el compuesto 11k); R⁴ = cis-dimetilmorfolina; R² = (S)-3-metil-morfolina; (rendimiento del 48%, pureza del 90%) m/z (LC-MS, ESP): 378 [M+H]⁺ R/T = 3,74 min.

Inter. 7d: 7-cloro-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina (compuesto intermedio 11a); R⁴ = morfolino; R² = (S)-3-metil-morfolina; (rendimiento del 70%, pureza del 97%) m/z (LC-MS, ESP): 350 [M+H]⁺ R/T =

3,44 min.

Inter. 7e: 7-cloro-2-(2-etil-piperidin-1-il)-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina (compuesto intermedio para el compuesto 11ay); R⁴ = morfolina; R² = 2-etil-piperidina; (rendimiento del 56%, pureza del 95%) m/z (LC-MS, ESP): 362 [M+H]⁺ R/T = 3,78 min.

5

g) 4-amino-7-aryl-2-cloropiridopirimidinas (**Inter.8**)

A una disolución (0,09 M) del ácido o éster borónico apropiado (1 equiv) en agua (1 volumen) se añadió la 2,7-dicloro-4-amino-piridopirimidina apropiada (1 equiv) (**Inter. 6a o 6b**), carbonato de potasio (2,5 equiv) y acetonitrilo (1 volumen). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la disolución, al tiempo que tratando mediante ultrasonidos durante 15 minutos antes de la adición de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,03 equiv). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales antes del calentamiento bajo una atmósfera inerte a 95°C durante 2 horas. Tras la compleción, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró en vacío. El filtrado se concentró *en vacío* para dar un residuo sólido que se disolvió en CH₂Cl₂ (1 volumen) y se lavó con agua (1 volumen). El extracto orgánico se secó luego (MgSO₄), se filtró y concentró *en vacío* para dar un sólido amorfo que se trituró con Et₂O (para dar el producto deseado en forma de un polvo fino).

15

Inter. 8a (R⁴ = morfolina, R⁷ = 4-clorofenilo)

2-cloro-7-(4-cloro-fenil)-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina; ¹H-RMN (300 MHz, *disolvente* CDCl₃ δ ppm 8,29-7,96 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,70 1Hz, 1H), 7,54-7,21 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 3,91 (m, 8H).

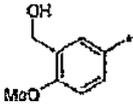
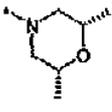
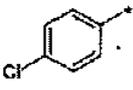
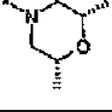
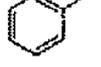
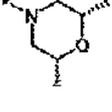
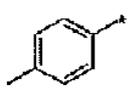
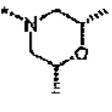
20

Ejemplo 1

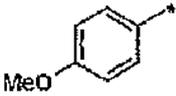
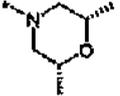
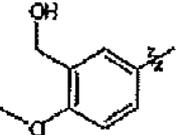
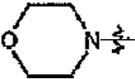
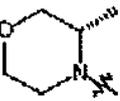
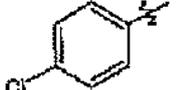
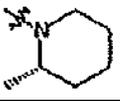
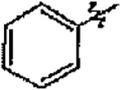
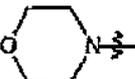
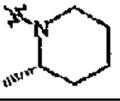
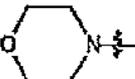
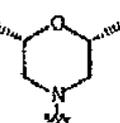
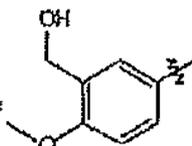
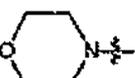
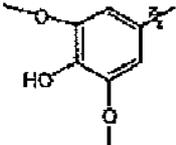
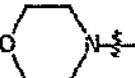
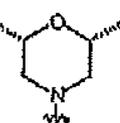
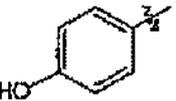
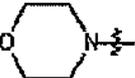
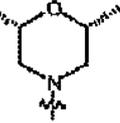
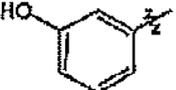
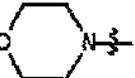
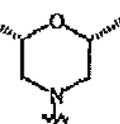
R⁷ = arilo (Ejemplos 1a – bx)

El sustrato de cloro apropiado (**Inter. 7a-e**) (1 equiv) se disolvió en una disolución de tolueno/etanol (1:1) (0,02 M). Luego se añadieron carbonato de sodio (2 equiv) y el ácido borónico apropiado (1 equiv), seguido de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,1 equiv). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se expuso a radiación de microondas (140°C, estipulación de la absorción del medio) durante 30 minutos. Tras la compleción, las muestras se filtraron a través de un cartucho de sílice, se lavaron con EtOAc y luego se concentraron *en vacío*. El residuo bruto se purificó luego mediante HPLC preparativa para dar los compuestos listados más abajo.

30

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1a				7.66	466.6	89
1b				9.56	440.4	85
1c				8.57	406.5	88
1d				4.56	420.5	89

(continúa)

	R ⁷	R ¹	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1e				4.41	436.5	98
1f				4.13	452.3	99
1g				4.82	424	99
1h				4.66	390.1	96
1i				8.12	412.3	93
1j				4.38	450.1	96
1k				7.75	482.5	89
1l				7.88	422.4	99
1m				9.08	478.4	99

(continúa)

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1n				8.52	431.4	95
1o				3.89	456.4	93
1p				4.36	480.5	100
1q				4.09	436.4	100
1r				4.03	396.2	100
1s				10.19	404.2	97
1t				4.66	426.3	98
1u				4.67	420.1	95
1v				4.53	426.3	99

(continúa)

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1w				9.11	454.4	100
1x				8.93	445.3	97
1y				4.72	426.4	99
1z				8.89	451.5	80
1aa				7.66	396.4	99
1ab				7.65	463.4	85
1ac				3.62	407.4	99
1ad				7.06	410.4	99
1ae				4.24	466.5	100

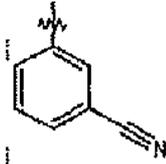
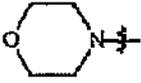
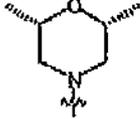
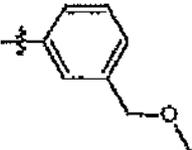
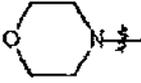
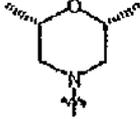
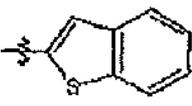
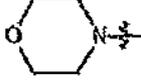
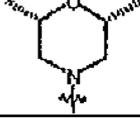
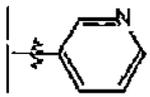
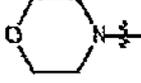
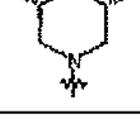
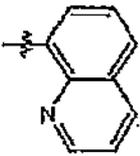
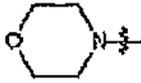
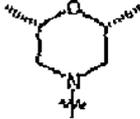
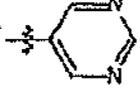
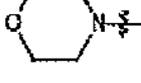
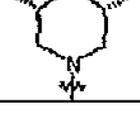
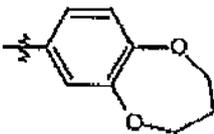
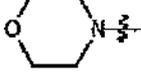
(continúa)

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1af				4.33	484.4	96
1ag				4.44	454.3	98
1ah				8.43	466.4	97
1ai				6.98	449.4	100
1aj				9.06	420.4	90
1ak				8.95	450.4	96
1al				9.45	446.2	88

(continúa)

	R ⁷	R ¹	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1am				8.92	464.4	99
1an				9.85	456.4	97
1ao				10.42	490.4	97
1ap				4.41	440.3	99
1aq				8.4	448.5	97
1ar				7.66	456.4	99
1as				8.46	491.5	99
1at				8.97	464.4	99

(continúa)

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1au				8.35	431.5	93
1av				8.59	450.4	99
1aw				10.1	462.4	98
1ax				6.03	407.4	100
1ay				7.63	457.5	99
1az				6.4	408.4	99
1ba				9.08	478.4	99

(continúa)

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1bb				3.95	452.3	95
1bc				9.01	464.4	99
1bd				4.69	464.3	98
1be				4.31	426.3	100
1bf				4.9	512.4	100
1bg				7.82	449.5	90
1bh				8.18	463.5	89
1bi				3.89	426.4	100
Comp. Ref. 1bj				5.45	353.2	100

(continúa)

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1bk				5.43	518.4	96
1bl				11.28	502.3	95

Comp. Ref. = Compuesto de referencia (no considerado un Ejemplo)

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1bm				4.13	480.4	97
1bn				4.79	464.4	97
1bo				5.2	492.4	93
1bp				4.5	508.4	90
1bq				4.81	476.4	100
1br				9.44	450.3	98

(continúa)

	R ⁷	R ⁴	R ²	Tiempo de retención (min)	[m/z]	Pureza (%)
1bs				4.65	424.3	99
1bt				9.26	506.3	98
1bu				4.78	438.4	99
1bv				11.43	526.3	99
1bw				11.54	548.3	98
1bx				5.37	506.4	95

5 Ejemplo 1bj:- ¹H-RMN (300 MHz, disolvente CDCl₃) δ ppm 8,72 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,70), 8,37 (d, 2,34 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,60, 2,34 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,77 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,95-3,71 (m, 8H), 2,50 (m, 3H).

Compuesto de referencia 2

10 R⁷ = Amino sustituido (Compuestos de referencia 2a-2bg)

15 A una disolución del sustrato de cloro apropiado (**Inter. 7a-e**) (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,04M) se añadieron la amina (1,2 equiv.), carbonato de cesio (2 equiv), Xantphos™ y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0). El recipiente de reacción se selló y se expuso a calentamiento bajo la influencia de radiación de microondas (estipulación de la absorción normal, 150°C, 20 minutos). La mezcla de reacción bruta se purificó luego mediante HPLC preparativa para dar los compuestos listados más abajo.

	R ⁴	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [M+]	TR (min)
2a				95	421	4.65

(continúa)

	R ⁴	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [M+H] ⁺	TR (min)
2b				96	513	4.12
2c				95	451	3.6
2d				98	373.1	7.18
2e				83	389.2	3.73
2f				100	472.2	3.49
2g				96	479.5	8.81
2h				85	446.5	8.34
2i				91	405.5	9.41
2j				99	435.5	4.61
2k				86	455.5	9.68

(continúa)

	R ¹	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
2l				96	514.5	9.38
2m				100	525.6	10.46
2n				96	463.6	10.62
2o				92	472.5	9.44
2p				98	553.6	11.83
2q				97	486.6	10.22
2r				100	412.4	3.5
2s				92	538.2	10.59
2t				86	436.2	3.44

(continúa)

	R ¹	R ²	R ³	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
2u				81	459.4	4.26
2v				88	399.6	7.96
2w				90	442.6	5.13
2x				94	426.4	8.52
2y				95	515.6	8.71
2z				92	445.4	9.49
2aa				98	471.5	9.04
2ab				69	492.6	6.25
2ac				73	502.5	9.48

(continúa)

	R ¹	R ²	R ³	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
2ad				97	524.2	9.68
2ae				96	525.4	4.79
2af				98	427.5	4.55
2ag				100	413.4	4.36
2ah				95	385.3	3.88
2ai				89	399.5	8.13
2aj				94	399.5	8.18
2ak				91	378.4	7.81
2al				99	441.6	9.95
2am				92	385.5	7.46

(continúa)

	R ¹	R ²	R ³	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
2au				99	469.4	4.31
2ao				98	427.5	3.91
2ap				83	512.2	4.97
2aq				94	427.1	9.4
2ar				99	436.1	3.9
2as				98	482.1	4.36
2at				98	510.5	8.96
2au				98	463.6	4.03
2av				99	473.6	4.12
2aw				99	500.6	4.17

(continúa)

	R ¹	R ²	R ³	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
2ax				82	489.5	4.84
2ay				98	488.5	4.56
2az				100	422.5	3.73
2ba				100	422.5	3.6
2bb				99	423.5	3.94
2bc				97	423.5	4.11
2bd				100	436.5	4.00
2be				99	436.5	4.49
2bf				95	544.6	5.23

(continúa)

	R ¹	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
2bg				99	436.5	3.94
2bf				5.35	330.3	96

5 Compuesto de referencia 2bf: 1H-RMN (300 MHz, *disolvente* CDCl₃ δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,05 (d, J= 9,32 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,37 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,95 Hz, 1H), 3,82-3,50 (m, 11H), 3,31 (s, 1H), 2,70-2,43 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,30 Hz, 1H)

Compuesto de referencia 3

10 R⁷ = NH₂ (Compuesto de referencia 3a-b)

15 A una disolución del sustrato de cloro apropiado (**Inter. 7a-e**) (1 equiv) en isopropanol (0,6 M) se añadió disolución de amoníaco acuosa concentrada (5 volúmenes). El recipiente de reacción se selló y se calentó bajo la influencia de radiación de microondas (ajuste de alta absorción, 150°C, 30 minutos). La mezcla de reacción se enfrió luego, se diluyó con agua (3 volúmenes) y se extrajo con EtOAc (2 x 3 volúmenes). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (sulfato de sodio), filtraron y concentraron *en vacío* para dar un residuo bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de resolución instantánea (SiO₂) (eluyente - EtOAc/MeOH (95:5) a (9:1)) para dar los compuestos que figuran a continuación en una forma analíticamente pura.

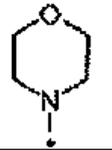
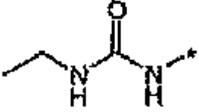
	R ¹	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
3a				95	345.2	3.86
3b				91	329.4	7.33

20

Compuesto de referencia 4

R⁷ = Urea (Compuesto de referencia 4a-i)

25 A una disolución (0,02 M) del sustrato de amina apropiado (p. ej. **Compuestos de referencia 3a o 3b**) (1 equiv) en THF anhidro se añadió el isocianato apropiado (2 equiv). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta se purificó luego mediante HPLC preparativa para dar los compuestos que figuran a continuación.

	R ¹	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
4a				99	416.5	3.8

Compuesto de referencia 55 **R⁷ = Amido (Compuestos de referencia 5a-g)**

A una disolución (0,02 M) del sustrato de amina apropiado (p. ej. **Compuestos de referencia 3a o 3b**) (1 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro se añadió trietilamina (2 equivalentes) y el cloruro de ácido apropiado (2 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se dejó que el disolvente se evaporara a la presión atmosférica y el residuo bruto se purificó luego mediante HPLC preparativa para dar los compuestos que figuran a continuación.

10

	R ¹	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
5a				95	402.2	4.49
5b				96	441.2	4.16
5c				100	413.2	3.89
5d				98	495.2	4.34
5e				83	501.2	4.28
5f				95	387.2	6.04
5g				99	454.5	3.85

Compuesto de referencia 6R⁷ = Sulfonamido

5

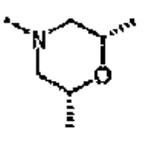
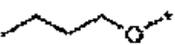
A una disolución (0,02 M) del sustrato de amina apropiado (p. ej. **Compuestos de referencia 3a o 3b**) (1 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro se añadió trietilamina (2 equiv) y el cloruro de sulfonilo apropiado (2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se dejó que el disolvente se evaporara a la presión atmosférica y la mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

10

	R ¹	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
6				85	423.5	3.87

Compuesto de referencia 7**R⁷ = Alcoxi**

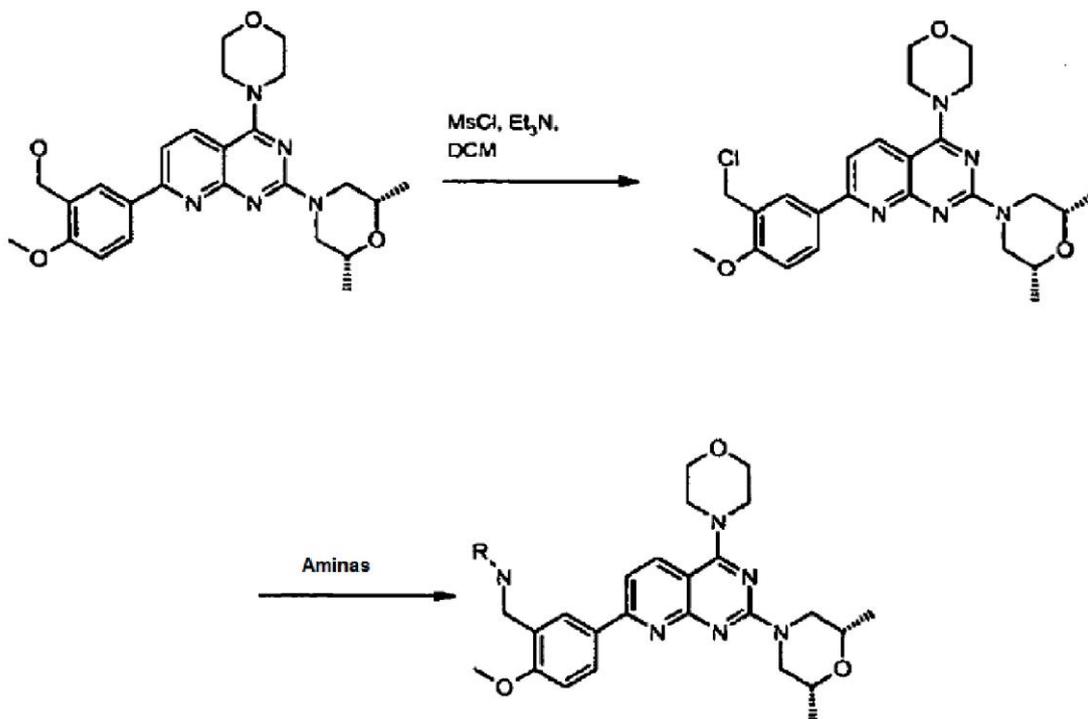
- 5 A una disolución del sustrato de cloro apropiado (p. ej. **Inter. 7a-e**) (1 equiv) en el disolvente alcohol apropiado (0,16 M) se añadió carbonato de potasio (5 equiv). El recipiente de reacción se selló y se calentó bajo la influencia de radiación de microondas (160°C, ajuste de alta absorción, 30 minutos). Después, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

	R ⁴	R ²	R ⁷	Pureza %	m/z [MH] ⁺	TR (min)
7				100	402.2	4.49

10

Ejemplo 8:**R⁷ = 4-alcoxi-3-aminometil-fenilo (Ejemplos 8a – 8bh)**

15



20

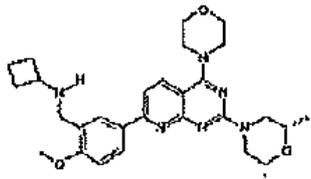
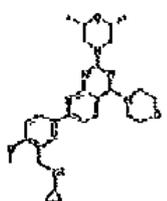
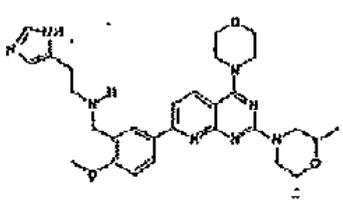
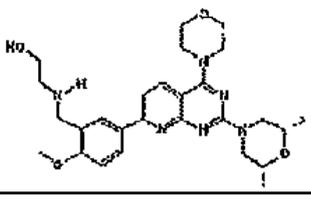
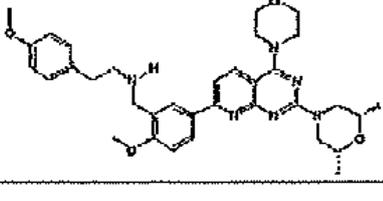
A una disolución 0,1 M del Ejemplo 1a (1 equiv) en CH₂Cl₂ se añadió Et₃N (1 equiv.), seguido de cloruro de metansulfonilo (1,1 equiv.) que se añadió gota a gota. La reacción se agitó bajo una atmósfera inerte durante 90 minutos, tras lo cual se enfrió bruscamente con agua (2 x 1 volumen), el extracto orgánico se separó y se secó (MgSO₄), se filtró y concentró *en vacío*. Después, la goma amarilla bruta se diluyó en dietiléter y se agitó vigorosamente. El precipitado amarillo resultante se recogió luego mediante filtración para dar el compuesto del título (98%) en una forma limpia adecuada para ser utilizado sin purificación adicional.

25

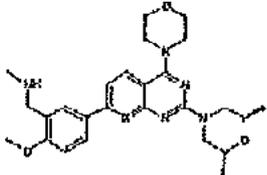
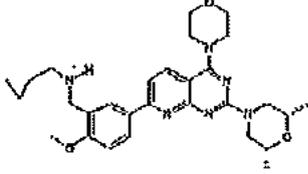
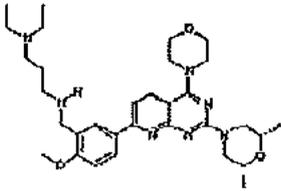
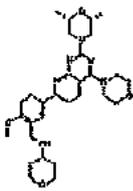
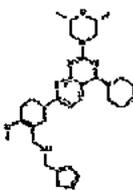
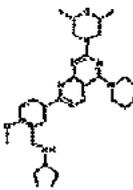
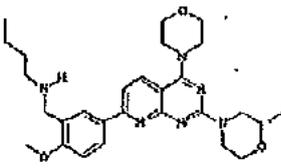
7-(3-clorometil-4-metoxi-fenil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-4-morfolin-4-il- pirido[2,3-d]pirimidina; (rendimiento del 98,9%, pureza del 94%) m/z (LC-MS, ESP): no se ionizaba [M+H]⁺ R/T = 3,98 min.

A una disolución 0,03 M de 7-(3-clorometil-4-metoxi-fenil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidina (1 equiv.) en dimetilformamida se añadió carbonato de potasio (2,6 equiv.), seguido de trietilamina (1 equiv.) y, finalmente, la amina apropiada (1,1 equiv). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 40°C durante 16 horas, tras lo cual se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

5

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8a		99	3.86	519.5
8b		77	6.32	
8c		98	5.29	559.5
8d		98	5.96	509.4
8e		87	7.56	599.5

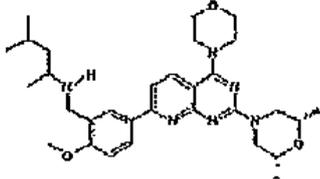
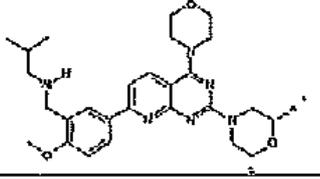
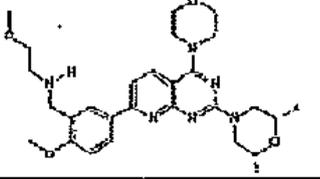
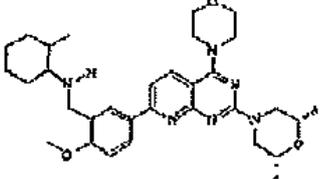
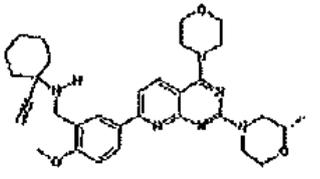
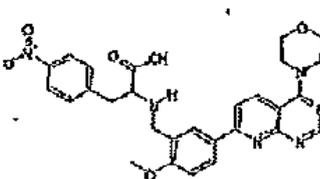
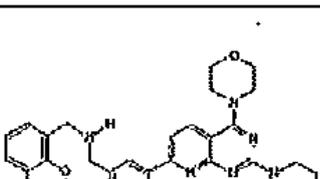
(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8f		100	6	479.5
8g		99	3.88	519.5
8h		99	3.57	578.5
8i		99	6.21	549.6
8j		95	6.97	561.5
8k		99	6.8	533.5
8l		99	3.95	521.5

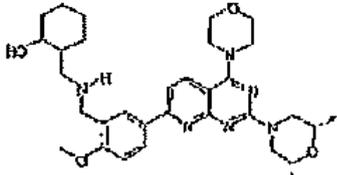
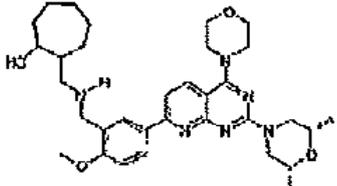
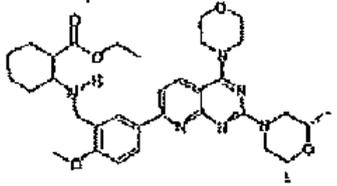
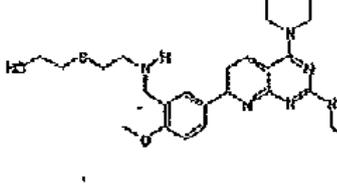
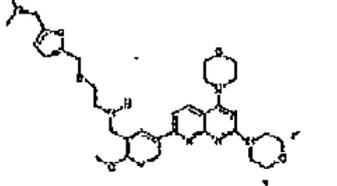
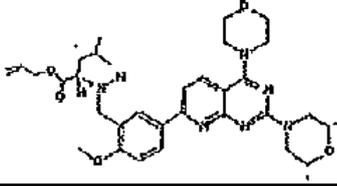
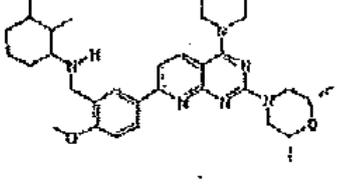
(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8m		99	4.04	535.4
8n		99	4.18	575.5
8o		99	7.14	547.5
8p		75	7.75	561.5
8q		99	4.12	549.4
8r		93	6.36	507.6
8s		100	6.71	551.5

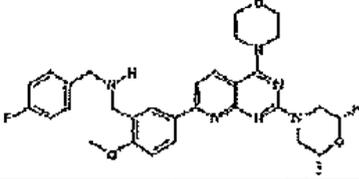
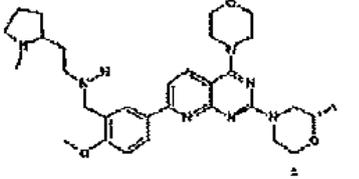
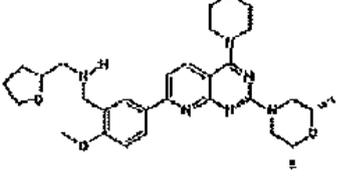
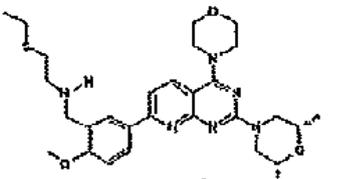
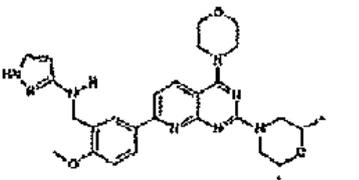
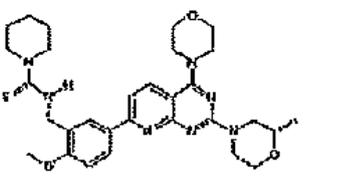
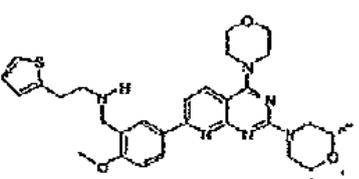
(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8t		99	4.11	549.5
8u		98	6.73	521.5
8v		99	6.25	523.4
8w		99	4.1	561.5
8x		99	4.14	571.4
8y		99	4.12	658.4
8z		99	4.07	615.5

(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8aa		99	3.73	577.4
8ab		99	3.81	591.4
8ac		99	3.92	619.4
8ad		99	3.55	569.3
8ae		99	3.42	662.3
8af		99	4.01	619.4
8ag		99	3.96	575.3

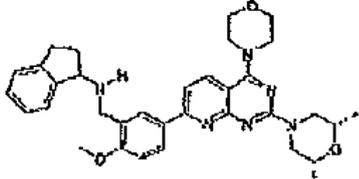
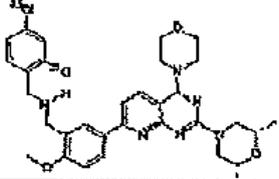
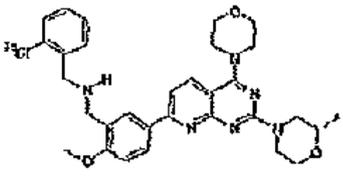
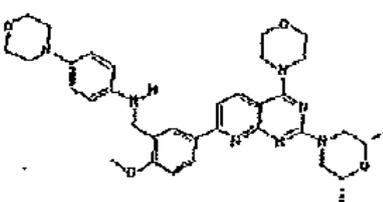
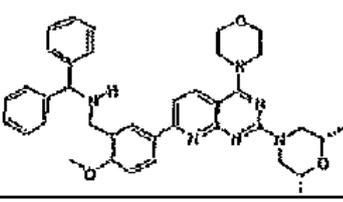
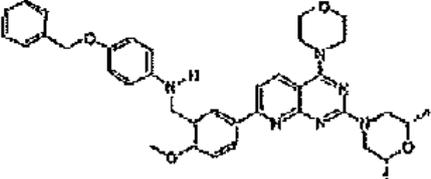
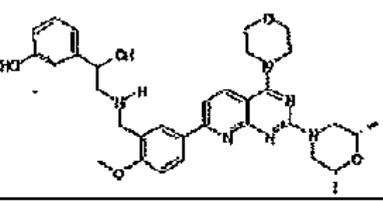
(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8ah		99	4.12	573.5
8ai		99	3.61	576.5
8aj		99	3.91	549.4
8ak		99	4.01	553.4
8al		83	4.18	531.4
8am				
8an		92	4.10	575.4

(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8ao		97	4.17	613.4
8ap		99	3.64	584.5
8aq		99	3.79	523.4
8ar		98	4.10	629.5
8as		99	4.20	650.5
8at		99	4.11	600.4
8au		86	4.20	614.4

(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8av		94	4,20	581.5
8aw		99	4,33	623.4
8ax		99	4,17	589.4
8ay		83	4,22	626.5
8az		96	4,41	631.5
8ba		89	5,14	647.5
8bb		99	3,95	601.4

(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
8bc		99	4.27	583.4
8bd		99	3.97	583.4
8bc		99	4.29	613.5
8bf		74	10.36	627.6
8bg		93	7.13	599.2

Ejemplo 9

5

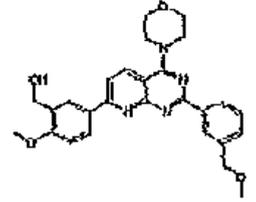
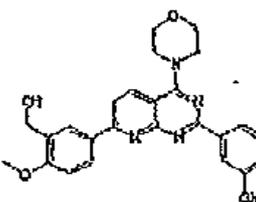
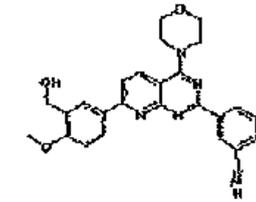
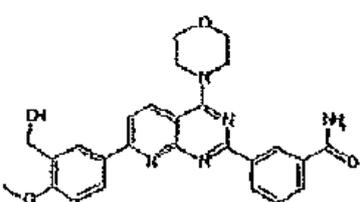
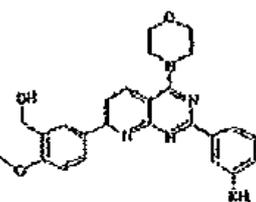
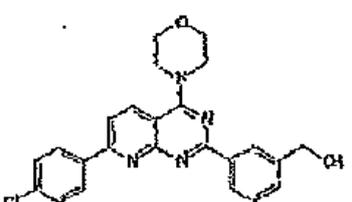
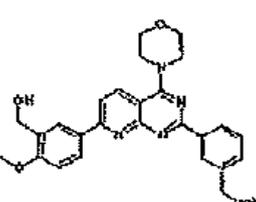
R² = arilo; R⁷ = arilo (Ejemplos 9a - 9ae)

10

A la 2-cloro-pirido-piridopirimidina apropiada (**Inter. 8a**) (1 equiv) enb acetonitrilo/agua (relación 1:1 - 0,025 M) se añadió el ácido o éster bórico apropiado (1 equiv), carbonato de potasio (3,5 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 equiv). La mezcla se calentó hasta 95 °C bajo una atmósfera inerte durante 2 horas, tras lo cual se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se filtró luego a través de una almohadilla de sílice delgada, la cual se lavó con una mezcla 1:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (1 volumen), se concentró *en vacío* y luego se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (9a-9ae).

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
9a		92	7.17	488.3
9b		86	10.16	518.3
9c		95	10.72	474.3
9d		99	4.58	443.4
9e		95	4.53	459.4
9f		97	7.21	419.3
9g		83	4.35	457.3

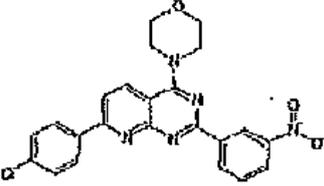
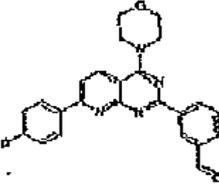
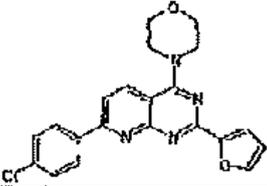
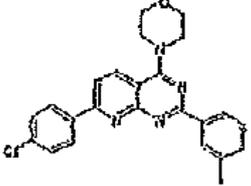
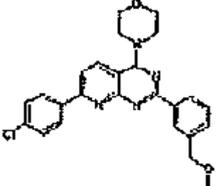
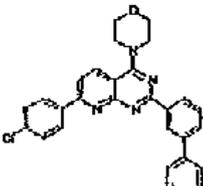
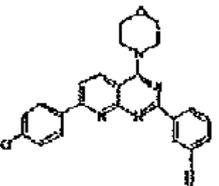
(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
9h		97	4.42	473.5
9i		97	4.01	445.3
9j		91	4.70	454.3
9k		79	7.19	472.3
9l		89	7.24	444.3
9m		98	4.45	433.2
9n		99	3.54	458.3

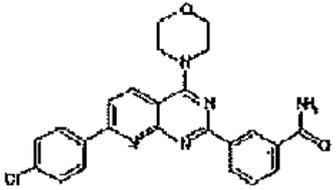
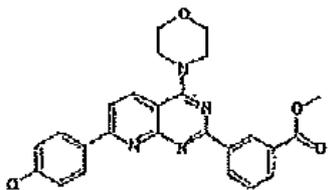
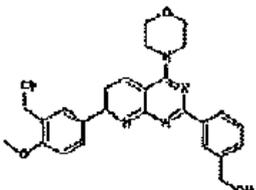
(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
9o		96	11.05	505.3
9p		98	7.49	471.2
9q		92	4.63	489.3
9r		99	11.32	497.3
9s				
9t		94	5.20	404.2
9u		96	5.24	433.2

(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
9v		99	7.18	448.2
9w		83	6.25	431.2
9x		99	5.18	393.2
9y		81	5.83	417.2
9z		80	2.71	447.2
9aa		97	6.27	479.4
9ab		96	6.20	428.3

(continúa)

		Pureza (%)	Tiempo de retención (min)	[m/z]
9ac		97	2.11	446.2
9ad		95	6.51	461.2
9ae		87	7.28	459.3

Ejemplo 10

5

Ensayo enzimático

Para ensayos de la actividad enzimática de mTOR, la proteína mTOR se aisló a partir del extracto citoplásmico de células HeLa mediante inmunoprecipitación, y se determinó la actividad esencialmente según se describe previamente utilizando PHAS-1 recombinante en calidad de sustrato (ref. 21).

10

Los siguientes compuestos se testaron en este ensayo: - 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1j, 1k, 1l, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1q, 1r, 1s, 1t, 1u, 1v, 1w, 1x, 1y, 1z, 1aa, 1ab, 1ac, 1ad, 1ae, 1af, 1ag, 1ah, 1ai, 1aj, 1ak, 1al, 1am, 1an, 1ao, 1ap, 1aq, 1ar, 1as, 1at, 1au, 1av, 1aw, 1ax, 1ay, 1az, 1ba, 1bb, 1bc, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2p, 2q, 2r, 2s, 2t, 2u, 2v, 2w, 2x, 2y, 2z, 2aa, 2ab, 2ac, 2ad, 2ae, 2af, 2ag, 2ah, 2ai, 2aj, 2ak, 2al, 2am, 2an, 2ao, 2ap, 2aq, 2ar, 2as, 2at, 2au, 2av, 2aw, 2ax, 2ay, 2az, 2ba, 2bb, 2bc, 2bd, 2be, 2bf, 2bg, 8bm, 8bn, 4a, 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 6, 7, 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8o, 8p, 8q, 8r, 8s, 8t, 8u, 8v, 8w, 8x, 8y, 8z, 8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ae, 8af, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8am, 8an, 8ao, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8at, 8au, 8av, 8aw, 8ax, 8az, 8ba, 8bb, 8bc, 8bd, 8be, 8bf and 8bg.

20

Todos los compuestos testados exhibían valores de CI_{50} frente a mTOR menores que 10 μ m. Los siguientes compuestos exhibían valores de CI_{50} frente a mTOR menores que 1 μ m:

1aa, 1ab, 1ac, 1ad, 1ae, 1af, 1ag, 1ah, 1ai, 1aj, 1al, 1am, 1an, 1ao, 1ap, 1aq, 1ar, 1as, 1at, 1au, 1av, 1aw, 1ax, 1c, 1k, 1r, 1s, 1t, 1u, 1v, 1w, 1x, 1y, 1z, 2a, 2aa, 2ac, 2ad, 2af, 2ah, 2ap, 2aq, 2ar, 2as, 2av, 2aw, 2ax, 2az, 2b, 2bb, 2bd, 2be, 2c, 2e, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2n, 2p, 2q, 2t, 2u, 2z, 2bi, 3a, 3b, 5c, 8p, 8q, 8r, 8s, 8t, 8u, 8v, 8w, 8x, 8y, 8ae, 8af, 8am, 8ao, 8at, 8au, 8ay, 8az, 8ba, 8bd y 8bf, exhibiendo los siguientes compuestos valores de CI_{50} frente a mTOR menores que 100 nM: 1a, 1b, 1d, 1e, 1f, 1g, 1i, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1q, 1bb, 1bc, 2ba, 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8o, 8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8an, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8av, 8aw, 8ax, 8bb, 8bc, 8be, 8bg. Por ejemplo, el compuesto 1k tiene una CI_{50} de 0,043 μ M.

30

Ejemplo 11**Ensayo enzimático alternativo**

35

El ensayo utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para

determinar la capacidad de compuestos de ensayo de inhibir la fosforilación mediante mTOR recombinante.

Un truncamiento C-terminal de mTOR que abarca los residuos aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (EMBL N° de acceso L34075) se expresó establemente en forma de una fusión con etiqueta FLAG en células HEK293 según se describe por Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea de células con etiqueta FLAG, HEK293, estable frente a mTOR (1362-2549) se mantuvo rutinariamente a 37°C con 5% de CO₂ hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, N° de catálogo 41966-029) que contenía suero de ternero fetal inactivado por calor al 10% (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, N° de catálogo F0392), L-glutamina al 1% (Gibco, N° de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml de geneticina (G418 sulfato; Invitrogen Limited, Reino Unido, N° de catálogo 10131-027). Después de la expresión en la línea de células HEK293 de mamíferos, la proteína expresada se purificó utilizando la etiqueta del epítipo FLAG utilizando técnicas de purificación convencionales.

Se prepararon compuestos de ensayo en forma de disoluciones patrón 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según se requería para dar un intervalo de concentraciones de ensayo final. Partes alícuotas (2 µl) de cada una de las diluciones del compuesto se colocaron en un pocillo de una placa de poliestireno blanca de bajo volumen (LV) de 384 pocillos de Greiner (Greiner Bio-one). Una mezcla de 30 µl de enzima mTOR purificada recombinante, sustrato de péptido biotinilado 1 µM (biotina-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) y una disolución tampón [que comprende tampón Tris-HCl pH 7,4 (50 mM), EGTA (0,1 mM), albúmina de suero bovino (0,5 mg/ml), DTT (1,25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] se agitó a la temperatura ambiente durante 90 minutos.

Se crearon pocillos testigo que producían una señal máxima correspondiente a la actividad máxima enzimática utilizando DMSO al 5% en lugar de compuesto de ensayo. Los pocillos testigo que producían una señal mínima correspondiente a una enzima totalmente inhibida se crearon añadiendo EDTA (83 mM) en lugar de compuesto de ensayo. Estas disoluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a la temperatura ambiente.

Cada una de las reacciones se detuvo mediante la adición de 10 µl de una mezcla de EDTA (50 mM), albúmina de suero bovino (BSA; 0,5 mg/ml) y tampón Tris-HCl pH 7,4 (50 mM) que contenía quinasa p70 S6 (T389), se añadieron anticuerpo monoclonal 1A5 (Cell Signalling Technology, N° de catálogo 9206B) y perlas donantes de AlphaScreen Streptavidin y aceptoras de proteína A (200 ng; Perkin Elmer, N° de catálogo 6760002B y 6760137R, respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 20 horas a la temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes que surgían de la excitación con luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard Envision.

El péptido biotinilado fosforilado se forma *in situ* como resultado de una fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado con perlas donantes de AlphaScreen Streptavidin forma un complejo con el anticuerpo monoclonal 1A5 de quinasa p70 S6 (T389) que está asociado con perlas aceptoras de AlphaScreen proteína A. Tras la excitación con luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por consiguiente, la presencia de la actividad de quinasa mTOR resulta en una señal de ensayo. En presencia de un inhibidor de la quinasa mTOR se reduce la intensidad de la señal. La inhibición de la enzima mTOR para un compuesto de ensayo dado se expresó como un valor CI₅₀. Los siguientes compuestos se rastrearon en este ensayo: 1bd, 1be, 1bk, 1bl, 1bm, 1bn, 1bo, 1bp, 1bq, 1br, 1bs, 1bt, 1bu, 1bv, 1bw, 1bx, 2bf, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9i, 9j, 9m, 9n, 9o, 9p, 9q, 9r, 9s, 9t, 9u, 9v, 9w, 9x, 9y, 9z, 9ab, 9ac, 9ad y 9ae.

Todos los compuestos sometidos a ensayos exhibían valores de CI₅₀ frente a mTOR menores que 10 µM. Los siguientes compuestos exhibían valores CI₅₀ frente a mTOR menores que 1 µM: 1bk, 1bm, 1bn, 1bo, 1bp, 1bq, 1br, 1bs, 1bt, 1bu, 9m, 9n, 9p, 9r, 9aa y 9ad, exhibiendo los siguientes compuestos valores CI₅₀ frente a mTOR menores que 300 nM: 1bd, 1be, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9ae, 9i, 9j, 9k, 9i, 9h, 1bj, 1bi, 1bh, 1bg y 1bf. Por ejemplo, el compuesto 1b tiene una CI₅₀ de 0,057 µM.

Ejemplo 12

Ensayo de proliferación celular (GI₅₀)

El crecimiento celular se evaluó utilizando el ensayo (A) de sulforrodamina B (SRB). Células T47D (ECACC, 85102201) se hicieron pasar rutinariamente en RPMI (Invitrogen, 42401018) más suero de ternero fetal (FCS) al 10%, L-glutamina al 1% (Gibco, BRL, 25030) hasta una confluencia no mayor que 80%. Para afrontar el ensayo, células T47D se sembraron a razón de 2,5 x10³ células/pocillo en 90 µl de RPMI más suero de ternero fetal al 10%, L-glutamina al 1% en placas de 96 pocillos (Costar, 3904) y se incubaron a 37°C (+5% de CO₂) en una incubadora

humidificada. Una vez que las células se habían adherido por completo (típicamente después de 4-5 horas de incubación), se retiró la placa de la incubadora y se añadieron 10 µL del diluyente a los pocillos testigo (A1-12 y B1-12). El compuesto se preparó en una dilución semilogarítmica de seis puntos a 10x la concentración final requerida, p. ej. para un intervalo de 6 puntos de 30 µM, hasta 100 nM en etapas semilogarítmicas, la dilución comenzaba a 300 µM en la placa de partida. La dosificación se completó mediante la adición de 10 µL de compuesto a la concentración más elevada hasta C1-12 a través de la concentración más baja H1-12. Después, las placas se incubaron durante 120 horas antes del análisis de SRB.

Tras la compleción de la incubación, se retiraron los medios y las células se fijaron con 100 µl de ácido tricloroacético al 10% (p/v) enfriado con hielo. Las placas se incubaron a 4°C durante 20 minutos y luego se lavaron cuatro veces con agua. Después, cada uno de los pocillos de células se tiñó con 100 µl de SRB al 0,4% (p/v) (Sulforrodamina B, Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, número de catálogo S-9012) en ácido acético al 1% durante 20 minutos antes de lavar cuatro veces con ácido acético al 1%. Después, las placas se secaron durante 2 horas a la temperatura ambiente. El colorante procedente de las células teñidas se solubilizó mediante la adición de 100 µl de base Tris 10 mM en cada uno de los pocillos. Las placas se agitaron suavemente y se las dejó a la temperatura ambiente durante 30 minutos antes de medir la densidad óptica a 564 nm en un lector de placas de microtitulación Microquant. La concentración de inhibidor que induce una reducción del 50% en el crecimiento (GI_{50}) se determinó mediante análisis de la intensidad de tinción de las células tratadas como un porcentaje de los pocillos testigo vehículos utilizando el software Excelfit.

(A) Skehan, P., Störung, R., Scudiero, R., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J T., Bokesch, H., Kenny, S. y Boyd, M. R. (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.* **82**, 1107-1112.

Todos los compuestos sometidos a ensayo exhibían valores GI_{50} menores que 10 µM.

Los siguientes compuestos exhibían valores GI_{50} menores que 1 µM 8c, 8e, 8h, 8m, 8n, 8o, 8p, 8q, 8s, 8v, 8w, 8x, 8y, 8z, 8aa y 8ac, exhibiendo los siguientes compuestos valores GI_{50} menores que 300 nM: 1g, 8a, 8b, 8d, 8f, 8g, 8i, 8k, 8l, 8r, 8t, 8u, 8ab, 8ad, 8ae, 8af, 8ag, 8ah, 8ai, 8aj, 8ak, 8al, 8am, 8an, 8ao, 8ap, 8aq, 8ar, 8as, 8at, 8au, 8av, 8aw, 8ax, 8ay, 8az, 8ba, 8bb, 8bd, 8be, 8bf y 8bg: Por ejemplo, el compuesto 1r tiene una GI_{50} de 0,232 µM.

Ejemplo 13

Ensayo de fosfo-Ser473 Akt in vitro

Este ensayo determina la capacidad de compuestos de ensayo de inhibir la fosforilación de serina 473 en Akt según se evalúa utilizando la tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), un lector de placas que puede utilizarse para cuantificar rápidamente características de imágenes generadas por escaneo con láser.

Una línea de células de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, Reino Unido, N° de catálogo HTB-132) se mantuvo rutinariamente a 37°C con 5% de CO₂ hasta una confluencia de 70-90% en DMEM que contenía FCS inactivado por calor al 10% y L-glutamina al 1%.

Para el ensayo, las células se desprendieron del matraz de cultivo utilizando "Accutase" (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, EE.UU.; N° de catálogo AT104) utilizando métodos de cultivo en tejidos estándares y se resuspendieron en medio para dar 1,7x10⁵ células por ml. Partes alícuotas (90 µl) se sembraron en cada uno de los 60 pocillos internos de una placa de 96 pocillos Packard negra (Perkin Elmer, Boston, MA, EE.UU.; N° de catálogo 6005182) para dar una densidad de ~ 15.000 células por pocillo. Partes alícuotas (90 µl) del medio de cultivo se colocaron en los pocillos exteriores para prevenir los efectos de borde. Las células se incubaron durante una noche a 37°C con 5% de CO₂ para permitirles adherirse.

El día 2, las células se trataron con compuestos de ensayo y se incubaron durante 2 horas a 37°C con 5% de CO₂. Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones patrón 10 mM en DMSO y se diluyeron en serie según se requería con medios de crecimiento para dar un intervalo de concentraciones que eran 10 veces las concentraciones de ensayo final requeridas. Partes alícuotas (10 µl) de cada una de las diluciones del compuesto se colocaron en un pocillo (por triplicado) para dar las concentraciones requeridas finales. Como un testigo de respuesta mínimo, cada placa contenía pocillos con una concentración final de 100 µM de LY294002 (Calbiochem, Beeston, Reino Unido, N° de catálogo 440202). Como un testigo de respuesta máximo, los pocillos contenían DMSO al 1% en lugar de compuesto de ensayo. Después de la incubación, el contenido de las placas se fijó mediante tratamiento con una disolución acuosa de formaldehído al 1,6% (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, N°

de catálogo F1635) a la temperatura ambiente durante 1 hora.

Todas las subsiguientes etapas de aspiración y lavado se llevaron a cabo utilizando un lavador de placas de 96 pocillos Tecan (velocidad de aspiración 10 mm/s). La disolución de fijación se retiró y los contenidos de las placas se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS; 50 µl; Gibco, Nº de catálogo 10010015). Los contenidos de las placas se trataron durante 10 minutos a la temperatura ambiente con una parte alícuota (50 µl) de un tampón de permeabilización de células que consistía en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,5%. El tampón de "permeabilización" se retiró y los sitios de unión no específicos se bloquearon mediante tratamiento durante 1 hora a la temperatura ambiente de una parte alícuota (50 µl) de un tampón de bloqueo que consistía en leche desnatada seca al 5% ["Marvel" (marca registrada); Premier Beverages, Stafford, Gran Bretaña] en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. El tampón de "bloqueo" se retiró y las células se incubaron durante 1 hora a la temperatura ambiente con disolución de anticuerpo anti-fosfo-Akt (Ser473) de conejo (50 µl) por pocillo; Cell Signalling, Hitchin, Herts, Reino Unido, Nº de catálogo 9277) que habían sido diluidas en la relación 1:500 en tampón de "bloqueo". Las células se lavaron tres veces en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Subsiguientemente, las células se incubaron durante 1 hora a la temperatura ambiente con IgG anti-conejo de cabra marcada con Alexafluor488 (50 µl por pocillo; Molecular Probes, Invitrogen, Limited, Paisley, Reino Unido, Nº de catálogo A11008) que había sido diluida en la relación 1:500 en tampón de "bloqueo". Las células se lavaron 3 veces con una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. A cada uno de los pocillos se añadió una parte alícuota de PBS (50 µl) y las placas se sellaron con sellantes de placas negras y la señal de fluorescencia se detectó y analizó.

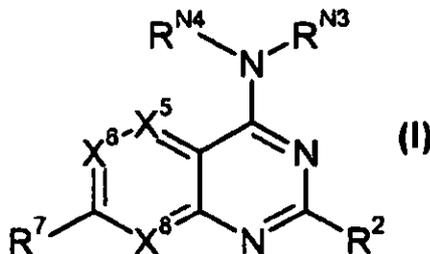
Se analizaron los datos de respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada uno de los compuestos, y el grado de inhibición de serina 473 en Akt se expresó como un valor CI_{50} . Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo y exhibían una CI_{50} celular, medida mediante pAkt, menor que 25 µM: 1bj, 1bd, 1bh, 1bi, 9j, 9a, 9aa, 9r, 9d, 9f, 9e, exhibiendo los siguientes compuestos una CI_{50} celular, medida mediante pAkt, menor que 2,5 µM: 1br, 1bg, 1be, 9l, 9n, 9k, 9h, 9g, 9m y 9i. Por ejemplo, el compuesto 9l tiene una CI_{50} de pAkt de 2,2 µM.

Lista de Referencias

- 1) Brown, et al., *Nature*, 369, 756-758 (1994)
- 2) Chiu, et al., *Proc Natl Acad Sci*, 91, 12574-12578 (1994)
- 3) Sabatini, et al., *Cell*, 78, 35-43, (1994)
- 4) Sabers, et al., *J Biol Chem*, 270, 825-822 (1995)
- 5) Abraham, *Curr Opin Immunol*, 8, 412-418 (1996)
- 6) Schmelze and Hall, *Cell*, 103, 253-262 (2000)
- 7) Burnett, et al., *Proc Natl Acad Sci*, 95, 1432-1437 (1998)
- 8) Terada, et al., *Proc Natl Acad Sci*, 91, 11477-11481 (1994)
- 9) Jeffries, et al., *EMBO J*, 16, 3693-3704 (1997)
- 10) Bjornsti and Houghton, *Nat Rev Cancer*, 4, 335-348 (2004)
- 11) Gingras, et al., *Genes Dev*, 13, 1422-1437 (1999)
- 12) Gingras, et al., *Genes Dev*, 15, 807-826 (2001)
- 13) Neuhaus, et al., *Liver Transplantation*, 7, 473-484 (2001)
- 14) Woods and Marks, *Ann Rev Med*, 55, 169-178 (2004)
- 15) Dahia, *Endocrine-Related Cancer*, 7, 115-129 (2000)
- 16) Cristofano and Pandolfi, *Cell*, 100, 387-390 (2000)
- 17) Samuels, et al., *Science*, 304, 554 (2004)
- 18) Huang and Houghton, *Curr Opin Pharmacol*, 3, 371-377 (2003)
- 19) Sawyers, *Cancer Cell*, 4, 343-348 (2003)
- 20) Huang and Houghton, *Curr Opin in Invest Drugs*, 3, 295-304 (2002)
- 21) Brunn, et al., *EMBO J*, 15, 5256-5267 (1996)
- 22) Edinger, et al., *Cancer Res*, 63, 8451-8460, (2003)
- 23) Lawrence, et al., *Curr Top Microbiol Immunol*, 279, 199-213 (2004)
- 24) Eshleman, et al., *Cancer Res*, 62, 7291-7297 (2002)
- 25) Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).
- 26) Green, T. and Wuts, P., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición, John Wiley and Sons (1999).
- 27) "Handbook of Pharmaceutical Additives", 2ª Edición (comps. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, EE.UU.).
- 28) "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª edición, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- 29) "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2ª edición, 1994.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I:



5

en donde:

X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

10 R^7 es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

15 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);

20 R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo C_{5-20} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), y un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),

35 en donde R^{N5} y R^{N6} se seleccionan, independientemente, de H, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heteroarilo C_{5-20} y un grupo arilo C_{5-20} , o R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, en que cada uno de alquilo C_{1-7} , heteroarilo C_{5-20} , arilo C_{5-20} o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),

40 o una sal farmacéuticamente del mismo,

y en donde

50 "arilo C_{5-20} ", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C_{5-20} , teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (p. ej., condensados), y teniendo de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al menos uno de dicho o

dichos anillos es un anillo aromático, y en que los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre;

"alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), el cual puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado);

"alqueno", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono;

"alquino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono;

"cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que es también un grupo ciclico; es decir, un resto monovalente obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, anillo carbocíclico que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado), resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), incluidos de 3 a 20 átomos del anillo;

"éter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"acilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)R, en donde R es H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"éster", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"amido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;

"amino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;

"acilamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, R² es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R² pueden formar, junto con los átomos a los que están unidos, un grupo a succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo;

"ureido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -N(R¹)CONR²R³, en donde R² y R³ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo, y R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"aciloxi", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OC(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"tioéter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -SR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"sulfóxido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"sulfonilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)₂R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"tioamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=S)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;

"sulfonamino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹S(=O)₂R, en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, y R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀; y

con la condición de que cuando R² es morfolino no sustituido, R^{N3} y R^{N4}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un morfolino no sustituido, R⁷ es fenilo no sustituido, y

cuando R² es piperidinilo no sustituido, R^{N3} y R^{N4}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un piperidinilo no sustituido, R⁷ es fenilo no sustituido.

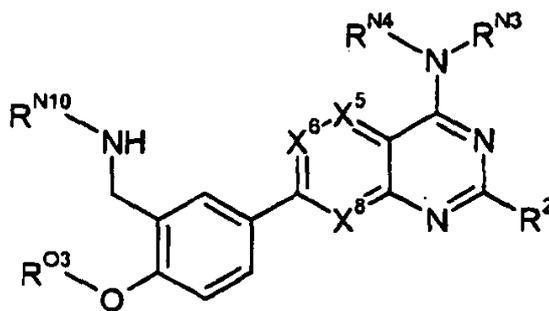
2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁷ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido,

- amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), y en donde los heteroátomos del anillo de cualquiera del grupo heteroarilo C₅₋₂₀ o heterociclilo C₃₋₂₀ se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde
- 5 "arilo C₅₋₂₀", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C₅₋₂₀, teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (p. ej., condensados), y teniendo de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al menos uno de dicho o dichos anillos es un anillo aromático, y en que los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 10 "alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), el cual puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado); "alquenilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono;
- 15 "alquinilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono;
- "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que es también un grupo ciclilo; es decir, un resto monovalente obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, anillo carbocíclico que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado), resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), incluidos de 3 a 20 átomos del anillo;
- 20 "éter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 25 "acilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)R, en donde R es H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "éster", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 30 "amido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;
- 35 "amino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;
- 40 "acilamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, R² es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R² pueden formar, junto con los átomos a los que están unidos, un grupo succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo;
- 45 "ureido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -N(R¹)CONR²R³, en donde R² y R³ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo, y R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "aciloxi", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OC(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 50 "tioéter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -SR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "sulfóxido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "sulfonilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)₂R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 55 "tioamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=S)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo; y
- 60 "sulfonamino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹S(=O)₂R, en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, y R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^7 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cloro, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, i-propoxi, benciloxi e hidroximetilo.

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^7 es 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroximetil-4-metoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo o un grupo 3-hidroximetilfenilo.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula I(A):



I(A)

10 en donde:
 X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;
 R^{N3} y R^{N4} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);
 R^2 se selecciona de $NR^{N5}R^{N6}$, un grupo heteroarilo C_{5-20} , opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), en donde R^{N5} y R^{N6} se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heteroarilo C_{5-20} y un grupo arilo C_{5-20} , o R^{N5} y R^{N6} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, en que cada uno de alquilo C_{1-7} , heteroarilo C_{5-20} , arilo C_{5-20} o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino);
 R^{O3} se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-20} , arilo C_{5-20} , heteroarilo C_{5-20} , éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con

- uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino); y R^{N10} se selecciona de C(=O)R^{C2}, C(=S)R^{C3}, SO₂R^{S3}, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, opcionalmente sustituido con uno o
- 5 más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), un grupo arilo C₅₋₂₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), o un grupo alquilo C₁₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), en que R^{C2} y R^{C3} se seleccionan de H, un grupo arilo C₅₋₂₀, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, un grupo alquilo C₁₋₇ o NR^{N11}R^{N12}, en que R^{N11} y R^{N12} se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀, un grupo arilo C₅₋₂₀ o R^{N11} y R^{N12}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo, en que cada uno de alquilo C₁₋₇, heteroarilo C₅₋₂₀, arilo C₅₋₂₀ o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino); y R^{S3} se selecciona de H, un grupo arilo C₅₋₂₀, un grupo heteroarilo C₅₋₂₀ o un grupo alquilo C₁₋₇, en que cada uno de alquilo C₁₋₇, heteroarilo C₅₋₂₀ o arilo C₅₋₂₀ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),
- 40 aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino),
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
y en donde
- 45 "arilo C₅₋₂₀", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C₅₋₂₀, teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (p. ej. condensados), y teniendo de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al menos uno de dichos anillos es un anillo aromático, y en que los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre;
- "alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), el cual puede ser alifático o alicíclico, y el cual puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado);
- "alqueno", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo con uno o más dobles enlaces carbono-carbono;
- 55 "alquino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo con uno o más triples enlaces carbono-carbono;
- "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que es también un grupo ciclilo; es decir, un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, anillo carbocíclico que puede estar saturado o insaturado (p. ej.

parcialmente insaturado, totalmente insaturado), resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), incluidos de 3 a 20 átomos del anillo;

"éter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

5 "acilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)R, en donde R es H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"éster", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

10 "amido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;

15 "amino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;

20 "acilamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, R² es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo;

"ureido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -N(R¹)CONR²R³, en donde R² y R³ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo, y R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

25 "aciloxi", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OC(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"tioéter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -SR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

30 "sulfóxido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

"sulfonilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)₂R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;

35 "tioamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=S)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 átomos del anillo; y

"sulfonamino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹S(=O)₂R, en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, y R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀.

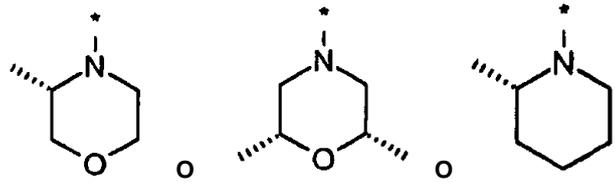
40 6.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^{N3} y R^{N4}, junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolino.

45 7.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R² es NR^{N5}R^{N6}, en que R^{N5} y R^{N6}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, y tiol, o alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino (cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, tiol, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, arilo C₅₋₂₀, heteroarilo C₅₋₂₀, éter, acilo, éster, amido, amino, acilamido, ureido, aciloxi, tioéter, sulfóxido, sulfonilo, tioamido y sulfonamino), y en donde los heteroátomos del anillo de cualquier grupo heteroarilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀ o anillo heterocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos del anillo se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, y

55 en donde "arilo C₅₋₂₀", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C₅₋₂₀, teniendo dicho compuesto un anillo, o dos o más anillos (p. ej. condensados), y teniendo de 5 a 20 átomos del anillo, y en donde al menos uno de dichos anillos es un anillo aromático, y en que los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre;

60

- "alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarbonado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), el cual puede ser alifático o alicíclico, y el cual puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado);
- 5 "alqueno", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo con uno o más dobles enlaces carbono-carbono;
- "alquino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo con uno o más triples enlaces carbono-carbono;
- 10 "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo alquilo que es también un grupo ciclilo; es decir, un resto monovalente, obtenido al separar un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, anillo carbocíclico que puede estar saturado o insaturado (p. ej. parcialmente insaturado, totalmente insaturado), resto que tiene de 3 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique de otro modo), incluidos de 3 a 20 átomos del anillo;
- 15 "éter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "acilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)R, en donde R es H, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "éster", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)OR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 20 "amido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=O)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;
- 25 "amino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo;
- 30 "acilamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹C(=O)R², en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, R² es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo;
- 35 "ureido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -N(R¹)CONR²R³, en donde R² y R³ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos del anillo, y R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "aciloxi", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -OC(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 40 "tioéter", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -SR, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "sulfóxido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- "sulfonilo", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -S(=O)₂R, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀;
- 45 "tioamido", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -C(=S)NR¹R², en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 átomos del anillo; y
- 50 "sulfonamino", tal como se utiliza en esta memoria, pertenece a un grupo -NR¹S(=O)₂R, en donde R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, y R es un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀.
- 8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R² se selecciona de morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y pirrolidinilo, en donde cada uno de morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo
- 55 y pirrolidinilo puede estar opcionalmente sustituido en el carbon con uno o más grupos metilo.
- 9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R² es



10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de los siguientes Ejemplos

5

	R ⁷	NR ³ R ⁴	R ²
1a			
1b			
1c			
1d			
1e			

(continúa)

	R ⁷	NR ³ R ⁴	R ²
1f			
1g			
1h			
1i			
1j			
1k			
1l			
1m			
1n			
1o			

(continúa)

	R ⁷	NR ³ R ⁴	R ²
1z			
1aa			
1ab			
1ac			
1ad			
1ae			
1af			
1ag			
1ah			

(continúa)

	R ⁷	NR ³ R ⁴	R ²
1ai			
1aj			
1ak			
1al			
1am			
1an			
1ao			
1ap			
1aq			

(continúa)

	R ⁷	NR ³ R ⁴	R ²
1ar			
1as			
1at			
1au			
1av			
1aw			
1ax			
1ay			
1az			

(continúa)

	R ⁷	NR ³ R ⁴	R ²
1ba			
1bb			
1bc			
1bd			
The			
1bf			
1bg			
1bh			
1bi			

(continúa)

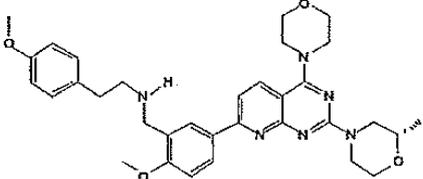
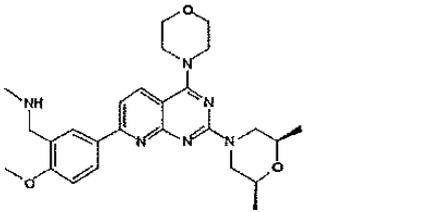
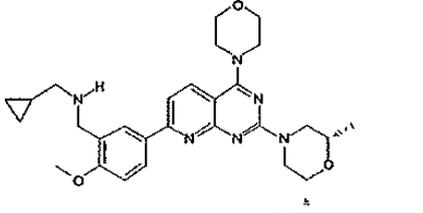
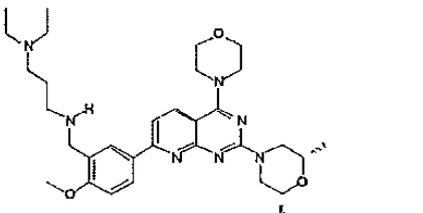
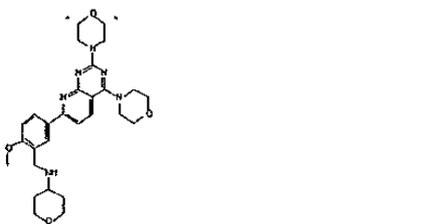
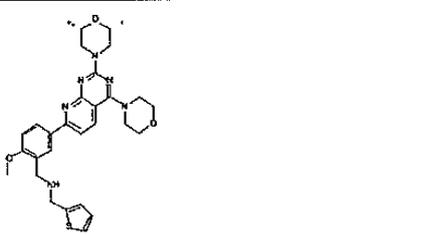
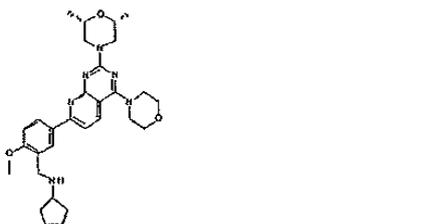
	R ⁷	NR ³ R ⁴	R ²
1bk			
1bl			
1bm			
1bn			
1bo			
1bp			
1bq			
1br			
1bs			
1bt			

(continúa)

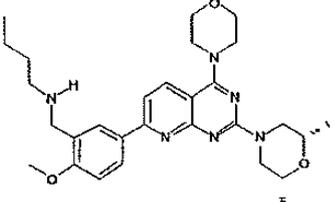
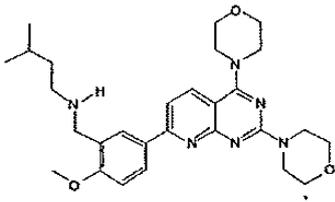
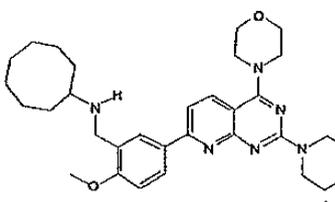
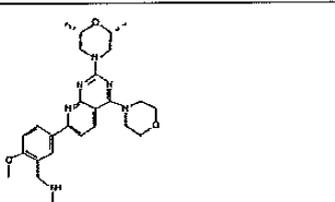
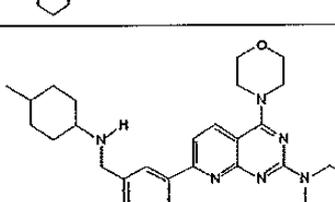
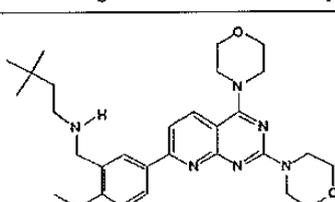
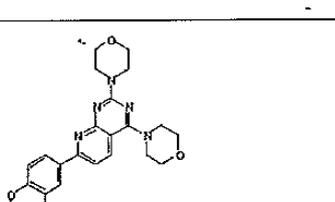
	R ⁷	NR ³ R ⁴	R ²
1bu			
1bv			
1bw			
1bx			

8a	
8b	
8c	
8d	

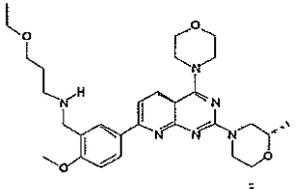
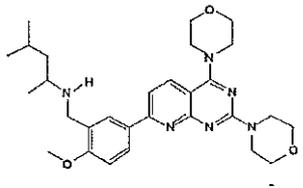
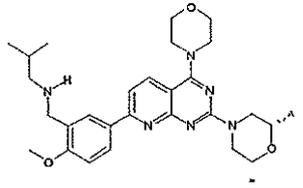
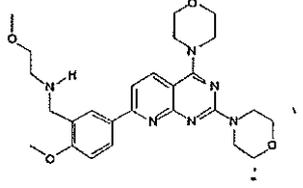
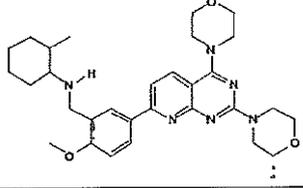
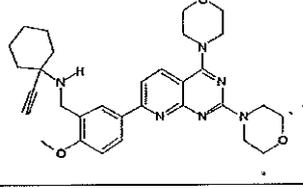
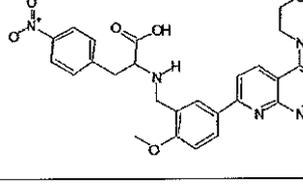
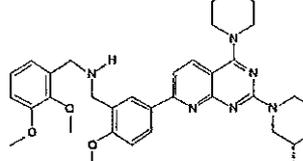
(continúa)

<p>8e</p>	
<p>8f</p>	
<p>8g</p>	
<p>8h</p>	
<p>8i</p>	
<p>8j</p>	
<p>8k</p>	

(continúa)

8l	
8m	
8n	
8o	
8p	
8q	
8r	

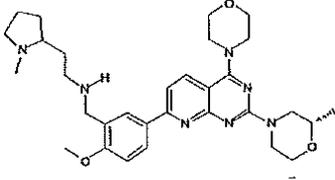
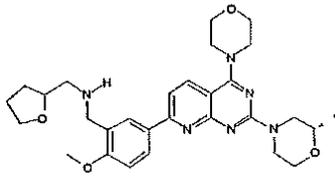
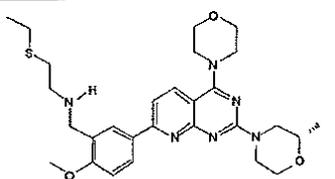
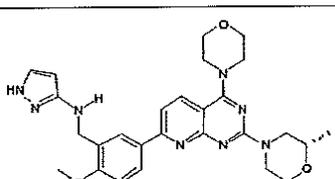
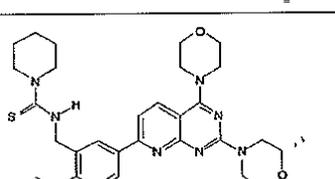
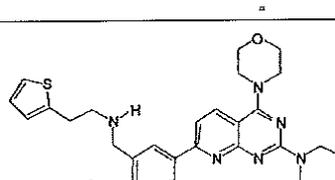
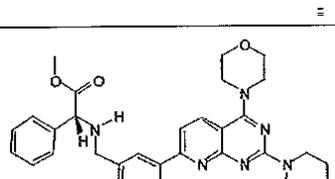
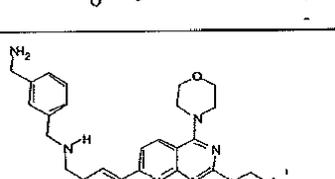
(continúa)

8s	
8t	
8u	
8v	
8w	
8x	
8y	
8z	

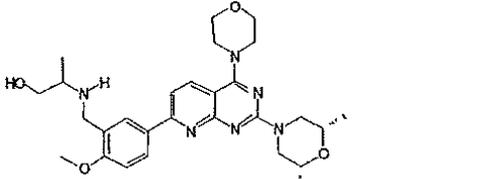
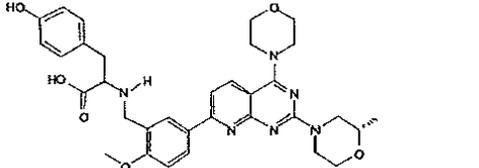
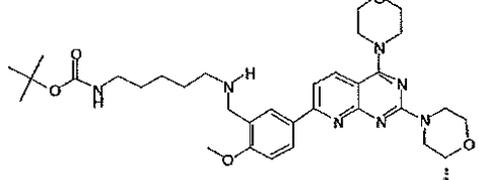
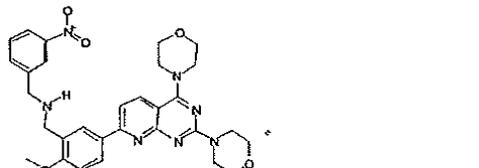
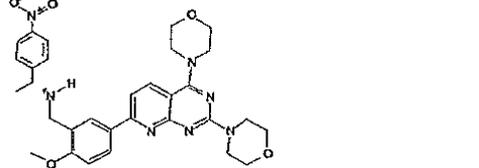
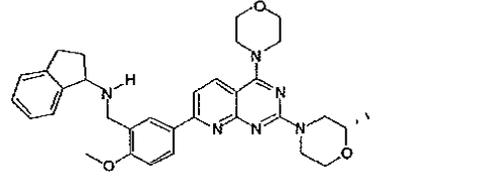
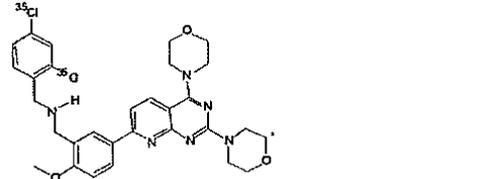
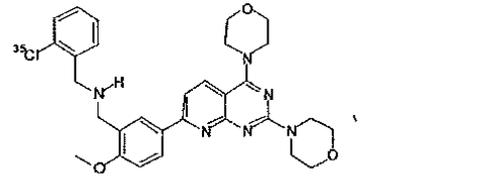
(continúa)

<p>8aa</p>	
<p>8ab</p>	
<p>8ac</p>	
<p>8ad</p>	
<p>8ae</p>	
<p>8af</p>	
<p>8ag</p>	
<p>8ah</p>	

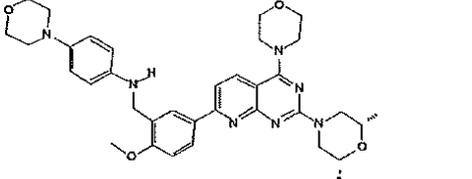
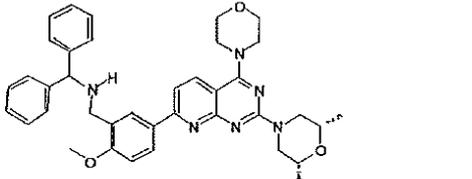
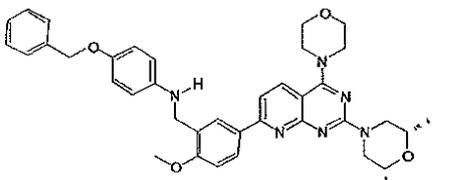
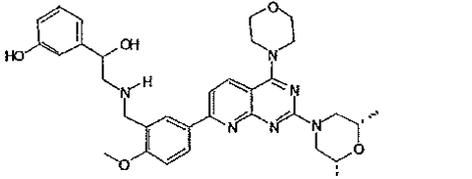
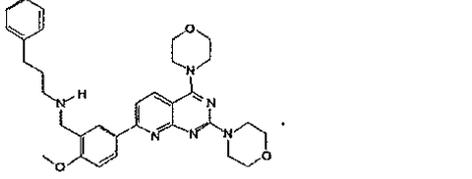
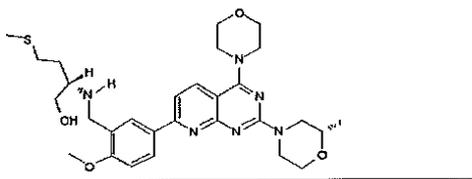
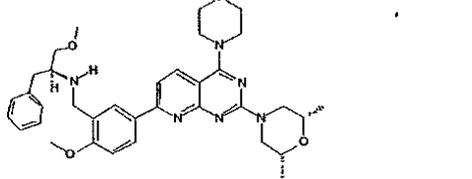
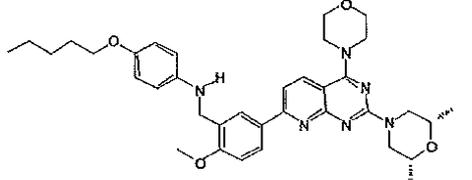
(continúa)

<p>8ai</p>	
<p>8aj</p>	
<p>8ak</p>	
<p>8al</p>	
<p>8am</p>	
<p>8an</p>	
<p>8ao</p>	
<p>8ap</p>	

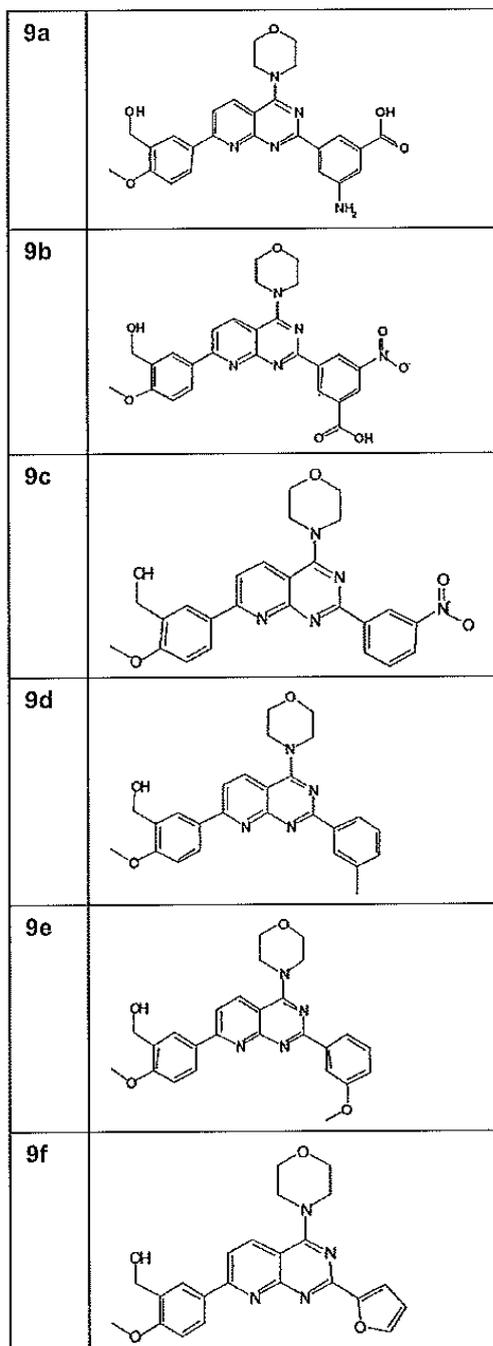
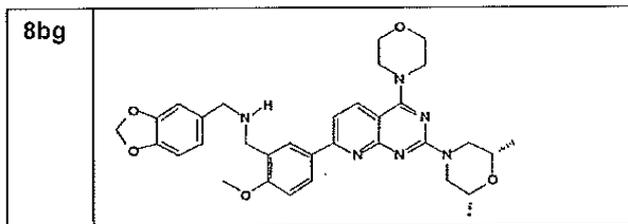
(continúa)

<p>8aq</p>	
<p>8ar</p>	
<p>8as</p>	
<p>8at</p>	
<p>8au</p>	
<p>8av</p>	
<p>8aw</p>	
<p>8ax</p>	

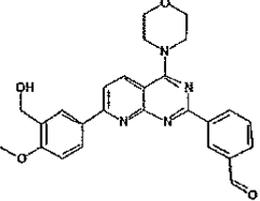
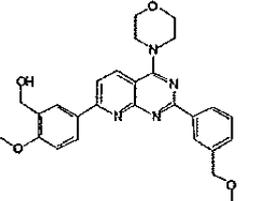
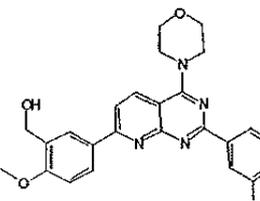
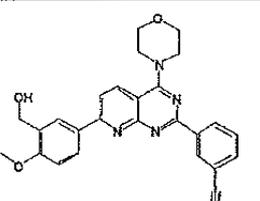
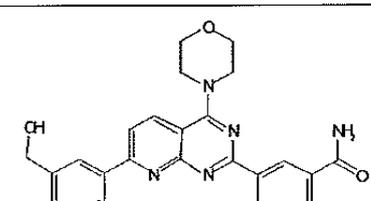
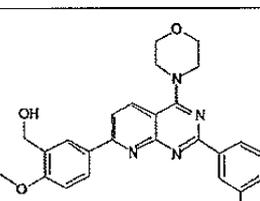
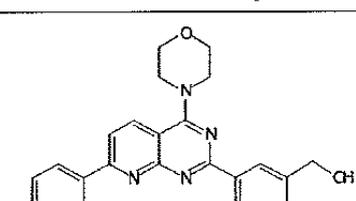
(continúa)

<p>8ay</p>	
<p>8az</p>	
<p>8ba</p>	
<p>8bb</p>	
<p>8bc</p>	
<p>8bd</p>	
<p>8be</p>	
<p>8bf</p>	

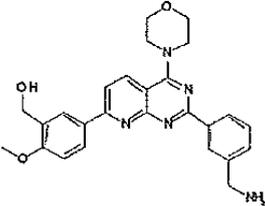
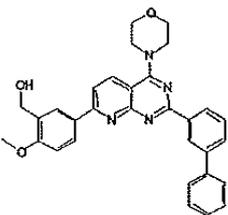
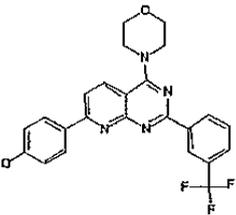
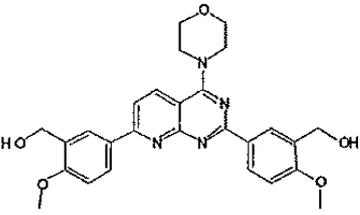
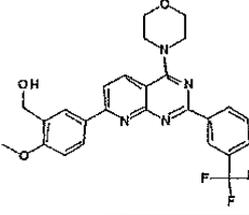
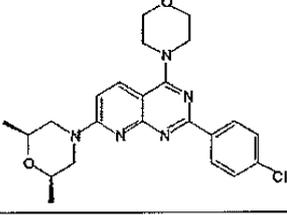
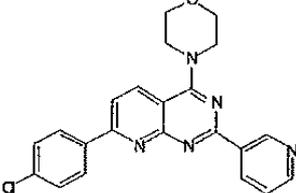
(continúa)



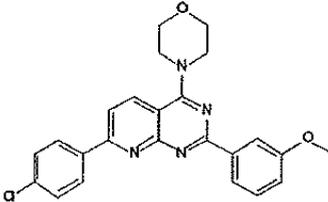
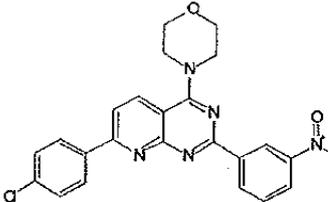
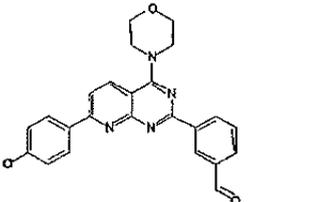
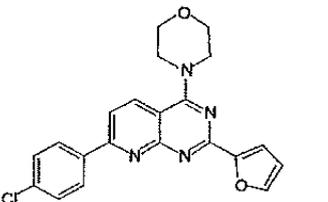
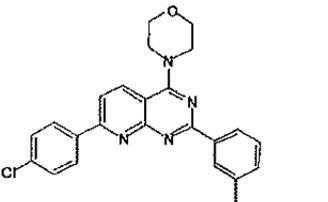
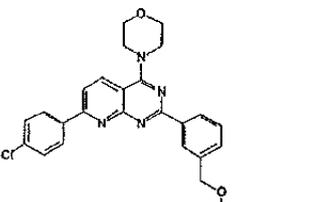
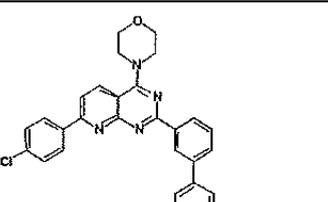
(continúa)

9g	
9h	
9i	
9j	
9k	
9l	
9m	

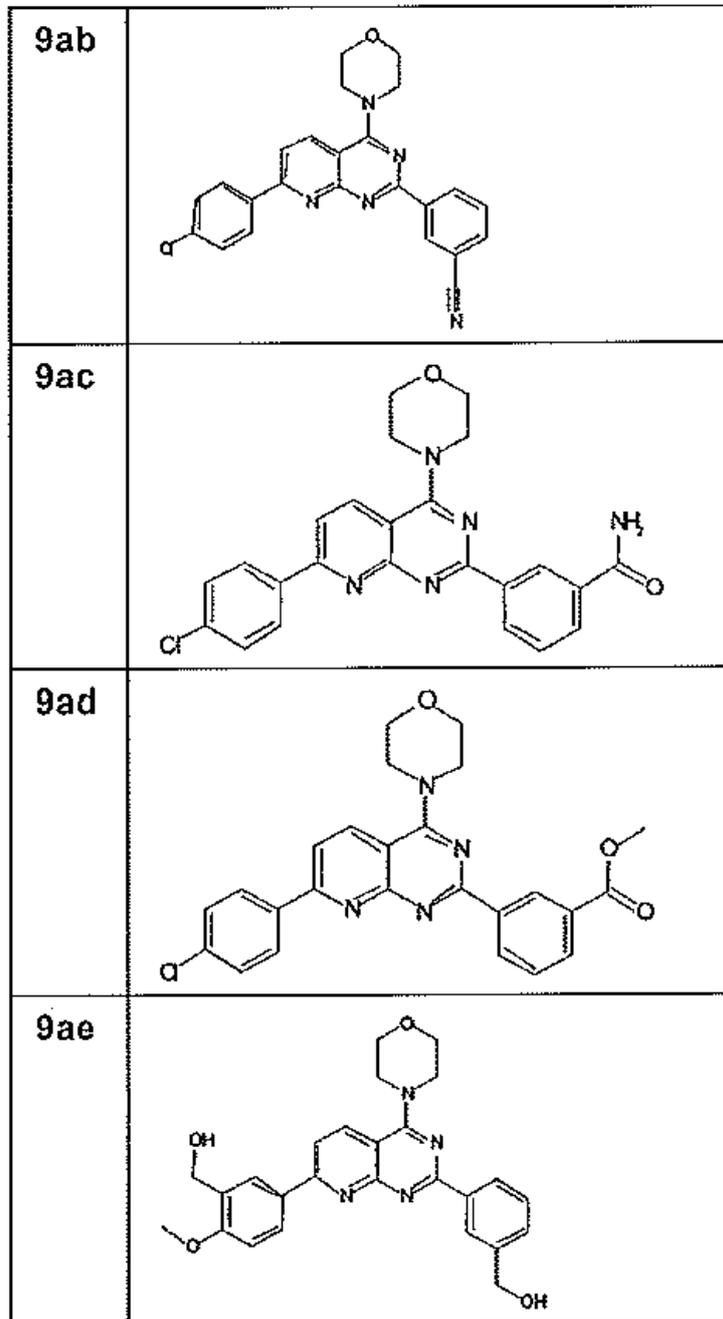
(continúa)

9n	
9o	
9p	
9q	
9r	
9s	
9t	

(continúa)

<p>9u</p>	
<p>9v</p>	
<p>9w</p>	
<p>9x</p>	
<p>9y</p>	
<p>9z</p>	
<p>9aa</p>	

(continúa)



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 12.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 13.- El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sin las condiciones en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mejorada por la inhibición de mTOR.