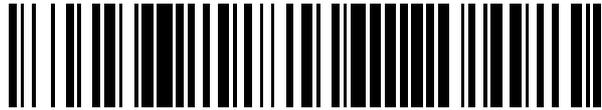


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 557**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2008 E 08755632 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2162131**

54 Título: **Derivados de quinolina como inhibidores de la PI3 cinasa**

30 Prioridad:

18.05.2007 US 938761 P

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

28.05.2013

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**ADAMS, NICHOLAS, D.;
BURGESS, JOELLE, LORRAINE;
DARCY, MICHAEL, GERARD;
DONATELLI, CARLA, A.;
KNIGHT, STEVEN, DAVID;
NEWLANDER, KENNETH, ALLEN;
RIDGERS, LANCE;
SARPONG, MARTHA y
SCHMIDT, STANLEY, J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 404 557 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como inhibidores de la PI3 cinasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de un derivado de quinolina para la modulación, particularmente la inhibición de la actividad o función de la familia de las fosfoinosítido 3' OH cinasas (más adelante en la presente memoria PI3 cinasas), convenientemente la PI3K α , PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ , particularmente PI3K α . De manera adecuada, la presente invención se refiere al uso de un derivado de quinolina en el tratamiento de uno o más estados de enfermedad seleccionados entre: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares, particularmente el cáncer.

Antecedentes de la invención

15 Las membranas celulares representan un gran almacén de segundos mensajeros que pueden alistarse en una diversidad de rutas de transducción de señales. Por lo que respecta a la función y regulación de enzimas efectoras en la ruta de señalización de fosfolípidos, estas enzimas generan segundos mensajeros a partir de las reservas de fosfolípidos de la membrana (PI3 cinasas de clase I (por ejemplo, PI3K α) y son enzimas cinasas de especificidad doble, lo que significa que presentan tanto actividad cinasa de lípidos (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad proteína cinasa, ya que se ha demostrado que son capaces de fosforilar proteínas como sustrato, incluyendo la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular. Estas enzimas de señalización de fosfolípidos se activan en respuesta a una

20 diversidad de señales extracelulares tales como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones célula-célula), hormonas, citocinas, virus y neurotransmisores tales como los descritos en el Esquema A más adelante en la presente memoria, y también por regulación intracelular por otras moléculas de señalización (interferencias, en las que la señal original puede activar algunas rutas paralelas que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K por acontecimientos de señalización intracelular), tales como, por ejemplo, GTPasas pequeñas, cinasas o fosfatasa.

25 También puede producirse regulación intracelular como resultado de una expresión aberrante o de la ausencia de expresión de supresores de oncogenes celulares o de supresores tumorales. Las rutas de señalización intracelular de fosfolípidos de inositol (fosfoinosítidos) empiezan con la activación de moléculas de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimerización de receptores, transactivación por receptores heterólogos (por ejemplo, tirosina cinasas asociadas a receptores)), y el reclutamiento y la activación de PI3K que incluye la implicación de un receptor transmembrana asociado a proteína G integrado en la membrana plasmática.

30 PI3K convierte los fosfolípidos de la membrana PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃, que funciona como segundo mensajero. PI y PI(4)P también son sustratos de PI3K y pueden fosforilarse y convertirse en PI3P y PI(3,4)P₂, respectivamente. Además, estos fosfoinosítidos pueden convertirse en otros fosfoinosítidos por fosfatasa con especificidad 5' y con especificidad 3', de esta manera la actividad enzimática de PI3K produce directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítidos que funcionan como segundos mensajeros en rutas de transducción de señales intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22(7) p. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck et al.; Chem. Rev. 101(8) p. 2365-80 (2001) por Leslie et al (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p. 615-75 (2001) por Katso et al. y Cell. Mol. Life Sci. 59(5) p. 761-79 (2002) por Toker et al.). Las múltiples isoformas de PI3K clasificadas por sus subunidades catalíticas, su regulación por subunidades reguladoras correspondientes, los patrones de expresión y las funciones específicas de señalización

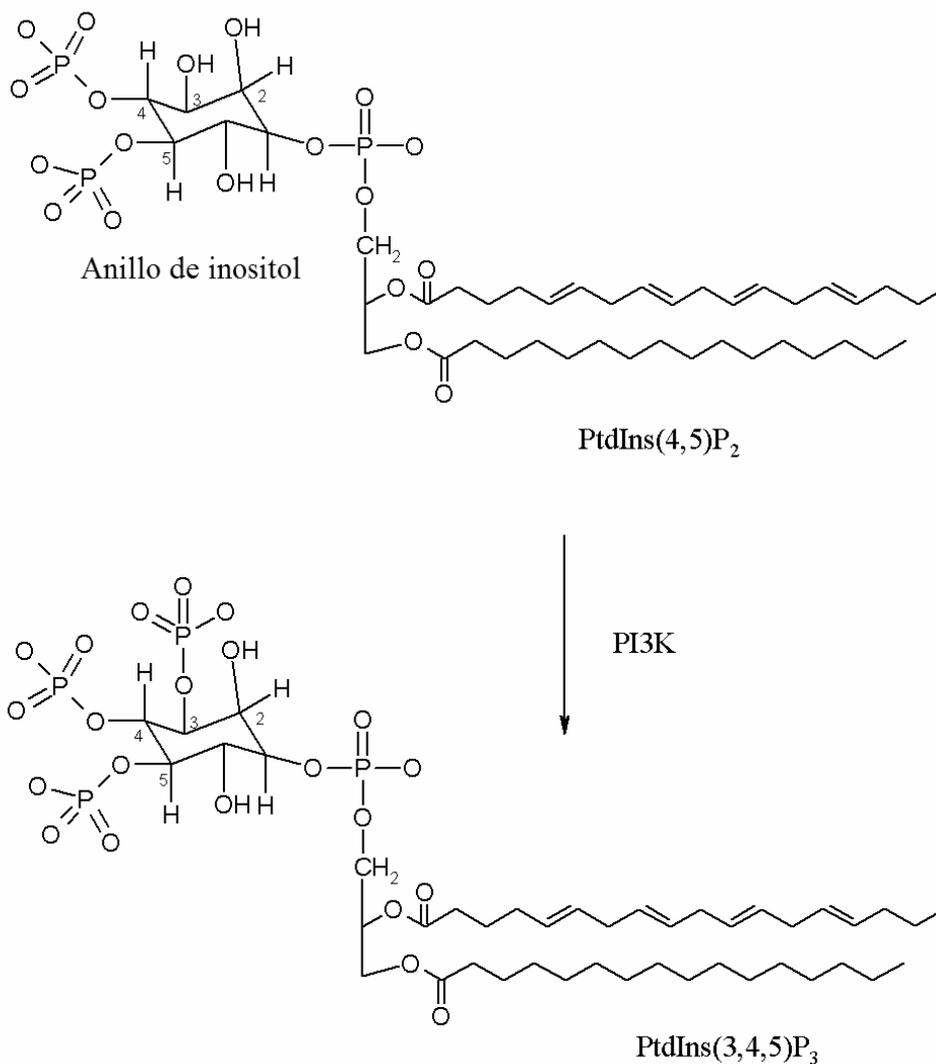
35 (p110 α , β , δ y γ) realizan esta reacción enzimática (Exp. Cell. Res. 25 (1) p. 239-54 (1999) por Vanhaesebroeck y Katso et al., 2001, mencionado anteriormente).

40 Las isoformas p110 α y β , que están muy relacionadas, se expresan en todas partes, mientras que las δ y γ se expresan más específicamente en el sistema de células hematopoyéticas, células de músculo liso, miocitos y células endoteliales (Trends Biochem. Sci. 22(7) p. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck et al.). Su expresión también podría regularse de una manera inducible dependiendo del tipo de células, del tipo de tejido y del estímulo así como del contexto de enfermedad. La inducibilidad de la expresión de las proteínas incluye la síntesis de las proteínas así como su estabilización, que se regula en parte por la asociación con subunidades reguladoras.

45 Hasta la fecha se han identificado ocho PI3K de mamífero, y se han dividido en tres clases principales (I, II y III) basándose en la homología de secuencia, estructura, compañeros de unión, modo de activación y preferencia de sustrato. *In vitro*, las PI3K de clase I pueden fosforilar el fosfatidilinositol (PI), el fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato (PI(3,4)P₂) y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), respectivamente. Las PI3K de clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato. Las PI3K de clase III sólo pueden fosforilar PI (Vanhaesebroeck et al., 1997, mencionado

anteriormente; Vanhaesebroeck et al., 1999, mencionado anteriormente y Leslie et al, 2001, mencionado anteriormente).

Esquema I: Conversión de PI(4,5)P₂ en PIP₃



5 Como se ilustra en el Esquema A anterior, las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K) fosforilan el hidroxilo del tercer carbono del anillo de inositol. La fosforilación de fosfoinosítidos que genera PtdIns en 3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃), PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P produce segundos mensajeros para una diversidad de rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, motilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reordenación del citoesqueleto, cambios de la forma celular, tráfico de vesículas y rutas metabólicas (Katso et al., 2001, mencionado anteriormente y Mol. Med. Today 6(9) p. 347-57 (2000) por Stein). Los receptores acoplados a proteína G median la activación de la fosfoinosítido 3'OH-cinasa a través de pequeñas GTPasas tales como Gβγ y Ras, y por consiguiente la señalización de PI3K juega un papel central en el establecimiento y coordinación de la polaridad celular y la organización dinámica del citoesqueleto (que conjuntamente proporciona la fuerza directora para que las células se muevan).

15 La quimiotaxis (el movimiento dirigido de las células hacia un gradiente de concentración de atrayentes químicos, también denominados quimiocinas) está implicada en muchas enfermedades importantes tales como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y alteraciones en la curación de

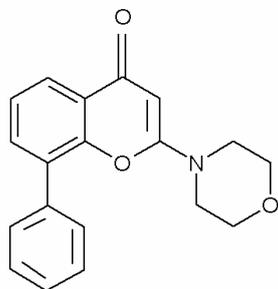
heridas (*Immunol. Today* 21(6) p. 260-4 (2000) por Wyman et al.; *Science* 287 (5455) p. 1049-53 (2000) por Hirsch et al.; *FASEB J.* 15(11) p. 2019-21 (2001) por Hirsch et al. y *Nat. Immunol.* 2(2) p. 108-15 (2001) por Gerard et al.).

Los avances conseguidos usando enfoques genéticos y herramientas farmacológicas han proporcionado perspectivas en la señalización y rutas moleculares que median la quimiotaxis en respuesta a receptores acoplados a proteína G activados por quimioatrayentes. La PI3-cinasa, responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas víricas y tirosina cinasas asociadas a receptores de factores de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al., *Trends Cell Biol.* 2 p. 358-60 (1992)). Sin embargo, ciertos estudios bioquímicos más recientes revelaron que algunas PI3 cinasas de clase I (por ejemplo, la isoforma PI3K γ de clase IB) son enzimas cinasas con especificidad doble, lo que significa que presentan tanto una actividad cinasa de lípidos como actividad proteína cinasa, y se ha demostrado que pueden fosforilar otras proteínas como sustratos, así como la autofosforilación como un mecanismo regulador intramolecular.

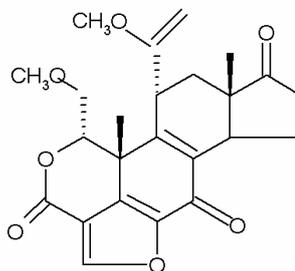
Por lo tanto, se cree que la activación de la PI3-cinasa está implicada en una serie de respuestas celulares que incluyen el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis (Parker et al., *Current Biology*, 5 p. 577-99 (1995); Yao et al., *Science*, 267 p. 2003-05 (1995)). La PI3-cinasa parece estar implicada en varios aspectos de la activación de leucocitos. Se ha demostrado que una actividad PI3-cinasa asociada con p85 está asociada físicamente con el dominio citoplásmico de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de linfocitos T en respuesta a antígenos (Pages et al., *Nature*, 369 p. 327-29 (1994); Rudd, *Immunity* 4 p. 527-34 (1996)). La activación de linfocitos T a través de CD28 reduce el umbral de activación por el antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están asociados con aumentos en la transcripción de varios genes incluyendo la interleucina-2 (IL2), un factor de crecimiento de linfocitos T importante (Fraser et al., *Science* 251 p. 313-16 (1991)). La mutación de CD28 de tal forma que no pueda interactuar más con la PI3-cinasa conduce a una incapacidad de iniciar la producción de IL2, lo que sugiere un papel crítico para la PI3-cinasa en la activación de linfocitos T. PI3K γ se ha identificado como mediador de la regulación dependiente de G beta-gamma de la actividad de JNK, y G beta-gamma son subunidades de proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca et al., *J. Biol. Chem.* 273(5) p. 2505-8 (1998)). Los procesos celulares en los que las PI3K juegan un papel esencial incluyen la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de miocitos cardíacos, la estimulación de la glucógeno sintasa por insulina, la inducción de neutrófilos mediada por TNF α y la generación de superóxido, y la migración de leucocitos y la adhesión a células endoteliales.

Recientemente, (Laffargue et al., *Immunity* 16(3) p. 441-51 (2002)) se ha descrito que PI3K γ transmite señales inflamatorias a través de diversos receptores acoplados a G(i) y es importante para la función de los mastocitos. Los estímulos de los leucocitos en el contexto de la inmunología incluyen, por ejemplo, citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (*J. Cell. Sci.* 114(Pt 16) p. 2903-10 (2001) por Lawlor et al.; Laffargue et al., 2002, mencionado anteriormente y *Curr. Opin. Cell Biol.* 14(2) p. 203-13 (2002) por Stephens et al.).

Los inhibidores específicos contra miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas inestimables para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (véase más adelante en la presente memoria), se han usado mucho como inhibidores de la PI3-cinasa. Estos compuestos son inhibidores de PI3K no específicos, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-cinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de CI_{50} de la wortmanina contra cada una de las diversas PI3-cinasas de Clase I están en el intervalo de 1-10 nM. De manera similar, los valores de CI_{50} para LY294002 contra cada una de estas PI3-cinasas son de aproximadamente 15-20 μ M (Fruman et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 67, p. 481-507 (1998)), además son de 5-10 μ M sobre la proteína cinasa CK2 y tienen alguna actividad inhibitoria sobre las fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe irreversiblemente la actividad PI3K por unión covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K por wortmanina elimina la posterior respuesta celular al factor extracelular. Por ejemplo, los neutrófilos responden a la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) por medio de la estimulación de PI3K y la síntesis de PtdIns (3,4,5)P $_3$. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio implicado en la destrucción de neutrófilos de microorganismos invasores. El tratamiento de neutrófilos con wortmanina impide la respuesta de estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, p. 4960-64 (1994)). De hecho, estos experimentos con wortmanina, así como otras pruebas experimentales, demuestran que la actividad de PI3K en células del linaje hematopoyético, particularmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias sin memoria asociadas con la inflamación aguda y crónica.



LY294002



Wortmanina

Basándose en los estudios que usan wortmanina, existen pruebas de que la función PI3-cinasa también se requiere para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteína G (Thelen et al., 1994, mencionado anteriormente). Además, se ha demostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido. Los derivados de benzofurano inhibidores de ciclooxigenasa se describen por John M. Janusz et al., en *J. Med. Chem.* 1998; Vol. 41, n.º 18.

Ahora se sabe bien que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo, por medio del aumento del crecimiento y la proliferación celular o del aumento de la supervivencia celular. Ahora también se sabe que las rutas de señalización mediadas por la familia PI3K tienen un papel central en varios procesos celulares que incluyen la proliferación y supervivencia, y la desregulación de estas rutas es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y otras enfermedades (Katso et al., *Annual Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, 17: 615-617 y Foster et al., *J. Cell Science*, 2003, 116: 3037-3040).

La PI3K de Clase I es un heterodímero consistente en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora, y la familia se divide adicionalmente en enzimas de Clase Ia y de Clase Ib basándose en los compañeros reguladores y el mecanismo de regulación. Las enzimas de Clase Ia consisten en tres subunidades catalíticas distintas (p110 α , p110 β y p110 δ) que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ), siendo capaces todas las subunidades catalíticas de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una diversidad de heterodímeros. Las PI3K de Clase Ia se activan generalmente en respuesta a la estimulación por un factor de crecimiento de tirosina cinasas asociadas a receptores, a través de la interacción de los dominios de la subunidad reguladora SH2 con restos de fosfotirosina específicos del receptor activado o proteínas adaptadoras tales como IRS-1. Pequeñas GTPasas (por ejemplo ras) también están implicadas en la activación de PI3K junto con la activación de tirosina cinasas asociadas a receptores. Tanto p110 α como p110 β se expresan constitutivamente en todos los tipos celulares, mientras que la expresión de p110 δ está más restringida a poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la única enzima de Clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110 γ que interacciona con una subunidad reguladora p101. Además, la enzima de la Clase Ib se activa en respuesta a sistemas de receptores acoplados a proteína G (GPCR) y su expresión parece estar limitada a los leucocitos.

Actualmente hay pruebas considerables que indican que las enzimas PI3K de Clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en una amplia diversidad de cánceres humanos, directa o indirectamente (Vivanco y Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110 α está amplificada en algunos tumores tales como los de ovario (Shayesteh, et al., *Nature Genetics*, 1999, 21: 99-102) y cuello del útero (Ma et al., *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744). Más recientemente, se ha asociado la activación de mutaciones dentro de p110 α (gen de PIK3CA) con otros diversos tumores tales como los del colon, mama y pulmón (Samuels, et al., *Science*, 2004, 304, 554). También se han identificado mutaciones relacionadas con tumores en p85 α en cánceres tales como los de ovario y colon (Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). Además de los efectos directos, se cree que la activación de la PI3K de Clase Ia contribuye a sucesos tumorigénicos que se producen corriente arriba en rutas de señalización, por ejemplo, por medio de la activación dependiente de ligando o independiente de ligando de tirosina cinasas asociadas a receptores, sistemas GPCR o integrinas (Vara et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Los ejemplos de estas rutas de señalización corriente arriba incluyen la sobreexpresión del receptor de tipo tirosina cinasa Erb2 en una diversidad de tumores, que conduce a la activación de rutas mediadas por PI3K (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) y la sobreexpresión del oncogén Ras (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3K de Clase Ia pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis producida por diversos sucesos de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida de función de la fosfatasa supresora de tumor PTEN que cataliza la conversión de PI(3,4,5)P3 de

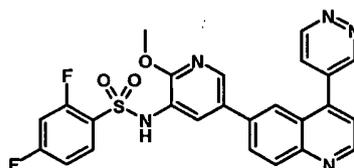
nuevo en PI(4,5)P2 está asociada con una serie muy amplia de tumores por medio de la desregulación de la producción mediada por PI3K de PI(3,4,5)P3 (Simpson y Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Además, se cree que el aumento de los efectos de otros sucesos de señalización mediados por PI3K contribuye a una diversidad de cánceres, por ejemplo, por activación de AKT (Nicholson y Andeson, Cellular Signaling, 2002, 14, 381-395).

5 Además de un papel en la mediación de la señalización proliferativa y de supervivencia en células tumorales, también hay buenas pruebas de que la enzima PI3K de Clase I también contribuye a la tumorigénesis por medio de su función en células estromáticas asociadas con tumores. Por ejemplo, se sabe que la señalización de PI3K juega un papel importante en la mediación de sucesos angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores pro-angiogénicos tales como VEGF (Abid et al., Arterioscler, Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Como las enzimas PI3K de Clase I también están implicadas en la motilidad y migración (Sawyer, Expert Opin. Invest. Drugs, 2004, 13, 1-19), se prevé que los inhibidores de PI3K proporcionen efectos terapéuticos beneficiosos por medio de la inhibición de la invasión de células tumorales y de la metástasis.

El documento WO2005/085227 describe compuestos de piridina novedosos, y el uso de dichos compuestos como inhibidores de la actividad de PKB/AKT cinasa y en el tratamiento de cáncer y artritis.

15 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que es 2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Convenientemente, la presente invención se refiere a 2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida para su uso en el tratamiento de cáncer.

Convenientemente, la presente invención se refiere a 2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida para su uso en el tratamiento de uno o más estados de enfermedad seleccionados de entre: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.

Se incluye en la presente invención la coadministración del presente compuesto inhibidor de PI3 cinasa con otros ingredientes activos.

30 Descripción detallada de la invención

El presente compuesto inhibe una o más PI3 cinasas. Convenientemente, el compuesto inhibe PI3K α . Además, el compuesto dentro del alcance de la presente invención inhibe una o más PI3 cinasas seleccionadas de entre: PI3K δ , PI3K β y PI3K γ .

35 Convenientemente, en la presente invención es un compuesto que es 2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere al compuesto de la invención procedimiento y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado entre el grupo que consiste en: agentes anti-microtúbulos, complejos de coordinación con platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de la tirosina cinasa no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular, para su uso en la coadministración para tratar el cáncer.

La presente invención también se refiere al compuesto de la invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un inhibidor de la ruta de transducción de señales, tal como uno seleccionado entre el grupo que consiste en: inhibidor de la tirosina cinasa receptora, inhibidor de la tirosina cinasa no receptora, bloqueador del dominio SH2/SH3, inhibidor de la serina/treonina cinasa, inhibidor de la fosfatidil inositol-3 cinasa, inhibidor de la señalización de mio-inositol e inhibidor del oncogén Ras, para su uso en la coadministración para tratar el cáncer.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se persiga, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

El compuesto de la invención está incluido en las composiciones farmacéuticas de la invención.

Definiciones

Por el término "tratar" y derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se entiende tratamiento profiláctico y terapéutico. Tratamiento profiláctico se refiere a la instauración de medidas para proteger a una persona de una enfermedad a la que él o ella se ha, o puede haberse, expuesto. También se denomina *tratamiento preventivo*.

Por el término "coadministrar" y derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se entiende administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial por separado del compuesto inhibidor de PI3 cinasa, como se describe en la presente memoria, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales. La expresión ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido porque demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento. Adecuadamente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran con estrecha proximidad temporal entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

El término "compuesto", como se usa en la presente memoria, incluye todos los isómeros del compuesto. Los ejemplos de tales isómeros incluyen: enantiómeros, tautómeros y rotámeros.

El compuesto de la invención está incluido en las composiciones farmacéuticas de la invención.

Ahora se ha descubierto que el compuesto de la presente invención es un inhibidor de las fosfatoinosítido 3-cinasas (PI3K), particularmente PI3K α . Cuando la enzima fosfatoinosítido 3-cinasa (PI3K) se inhibe por el compuesto de la presente invención, la PI3K no puede ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares, particularmente el cáncer.

El compuesto de la invención es adecuado para la modulación, particularmente la inhibición de la actividad de fosfatoinosítido 3-cinasas (PI3K), convenientemente la fosfatoinosítido 3-cinasa (PI3K α). Por lo tanto, el compuesto de la presente invención también es útil para el tratamiento de trastornos que están mediados por PI3K. Dicho tratamiento implica la modulación (particularmente la inhibición o la regulación por disminución) de las fosfatoinosítido 3-cinasas.

Convenientemente, el compuesto de la presente invención se usa para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral, tal como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, elevación de la presión sanguínea o vasoconstricción.

Convenientemente, el compuesto de la invención es útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral tal como meningitis o encefalitis.

Convenientemente, el compuesto de la invención es útil para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía o estados isquémicos.

5 Convenientemente, el compuesto de la invención es útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardiaca, disfunción de miocitos cardiacos, elevación de la presión sanguínea o vasoconstricción.

10 Convenientemente, el compuesto de la invención es útil para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, apoplejía, estados isquémicos, isquemia-reperusión, agregación/activación plaquetaria, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis invasiva, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, sepsis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón, e inflamación de las vías respiratorias pulmonares.

15 Como el compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención es activo como inhibidor de la PI3 cinasa, particularmente el compuesto que inhibe PI3K α , selectivamente o junto con uno o más de PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ , presenta utilidad terapéutica en el tratamiento de cáncer.

20 Convenientemente, la invención se refiere a un procedimiento para tratar cáncer en un ser humano, donde el cáncer se selecciona entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, de cabeza y cuello, renal, de pulmón, hepático, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y tiroides.

25 Convenientemente, la invención se refiere a un procedimiento para tratar cáncer en un ser humano, donde el cáncer se selecciona entre: leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofilica crónica, leucemia linfoblástica de linfocitos T aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia.

Convenientemente, la invención se refiere a un procedimiento para tratar cáncer en un ser humano, donde el cáncer se selecciona entre: linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.

30 Convenientemente, la invención se refiere a un procedimiento para tratar cáncer en un ser humano, donde el cáncer se selecciona entre: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.

35 Cuando el compuesto de la invención se administra para el tratamiento de cáncer, el término "coadministración" y derivados del mismo como se usan en la presente memoria, se refieren a la administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de la PI3 cinasa, como se describe en la presente memoria, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo quimioterapia y radioterapia. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa
40 en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para un cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran muy próximos en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo un compuesto puede administrarse tópicamente y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

45 Típicamente, en el tratamiento de cánceres de la presente invención puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando. Pueden encontrarse ejemplos de estos agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona con experiencia normal en la técnica podría determinar las combinaciones de agentes que serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos
50 y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes anti-microtubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como

epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

- 5 Son ejemplos del ingrediente o ingredientes activos adicionales (agentes antineoplásicos) para uso en combinación o coadministrados con el compuesto inhibidor de la AKT de la presente invención agentes quimioterapéuticos.

Los agentes anti-microtubulares o antimetabólicos son agentes con especificidad de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtubulares incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

- 10 Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer con especificidad de fase que actúan en las fases G2/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β -tubulina de los microtúbulos, por medio de su unión a esta proteína. Entonces, parece ser que se inhibe el desensamblaje de la proteína, deteniéndose la mitosis y produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

- 15 El paclitaxel, 13-éster de 4,10-diacetato 2-benzoato de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 α ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de terpenos que recibe el nombre de taxanos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325, 1971), que caracterizó su estructura por procedimientos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiéndose de esta manera el crecimiento de células cancerosas. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Como revisión de la síntesis y actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) páginas 219-235.

- 25 El paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797, 1991). Es un posible candidato para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et al., *Nature*, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel reprime la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) de manera relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración límite (50 nM) (Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

- 35 El docetaxel, 13-éster de N-terc-butil éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina con 4-acetato 2-benzoato de 5 β -20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato; está disponible en el mercado como una solución inyectable denominada TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído a partir de las acículas del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

- 40 Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular por medio de su unión específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizar para formar microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

- 45 La vinblastina, sulfato de vincalucoblastina, está disponible en el mercado con el nombre VELBAN®, como una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, principalmente está indicada en el tratamiento del cáncer de testículos y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

- 50 La vincristina, vincalucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado con el nombre ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son alopecia y efectos neurológicos y, en una menor medida, se producen efectos

mielosupresores y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butanodioato (1:2) (sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada, como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase que interaccionan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan hidratación y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el ADN causando efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminadichloroplatino, está disponible en el mercado con el nombre PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario y en cáncer de mama avanzado. Los efectos secundarios limitantes de la dosis principales del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino, está disponible en el mercado con el nombre PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La toxicidad limitante de la dosis del carboplatino es la represión de la médula ósea.

Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase y son electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Esta alquilación altera la función del ácido nucleico produciendo muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, el 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable o como comprimidos con el nombre CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.

El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos con el nombre ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.

El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiool, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre MYLERAN® □ TABLETS. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán.

La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado con el nombre BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material con el nombre DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, esta acción produce complejos de ADN estables o roturas de cadena, que alteran la función habitual de los ácidos nucleicos ocasionando muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

5 La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en una formulación inyectable con el nombre COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rabdomiosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

10 La daunorubicina, hidrocloreuro de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable liposómica con el nombre DAUNOXOME® o como un inyectable con el nombre CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorubicina.

15 La doxorubicina, hidrocloreuro de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable con el nombre RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

20 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

30 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas en las cadenas de ADN. Las roturas de las cadenas se acumulan y posteriormente se produce muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

35 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etilideno-(R)-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas con el nombre VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer testicular y de cánceres no microcíticos de pulmón. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.

40 El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-tenilideno-(R)-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre VUMON® y comúnmente se conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

45 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por medio de la inhibición de la síntesis de ADN o por medio de la inhibición de la síntesis de bases de purina o pirimidina, limitando de esta manera la síntesis de ADN. Por consiguiente, no continúa la fase S y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolito incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecarptopurina, tioguanina y gemcitabina.

50 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

5 La citarabina, 4-amino-1-(R)-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado con el nombre CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo el alargamiento de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

10 La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.

15 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La tioguanina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, aparecen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

20 La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio del bloqueo de la progresión de las células a lo largo del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e individualmente en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

30 El metotrexato, ácido N-[4[[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil]metilamino]benzoi]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

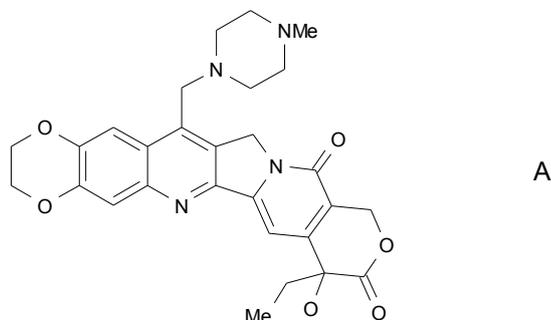
35 Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o están en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20-camptotecina descritas más adelante.

40 El irinotecán HCl, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

45 El irinotecán es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables en la doble cadena producidas por la interacción de la topoisomerasa I : ADN : irinotecán o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecán HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

50 El topotecán HCl, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I - ADN e impide el religamiento de roturas de cadenas sencillas producidas por la Topoisomerasa I en respuesta a una tensión de torsión de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer microcítico de pulmón. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

También es de interés el derivado de camptotecina de la Fórmula A mostrada a continuación, actualmente en desarrollo, incluyendo la mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



A

5 conocidos por el nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Estos compuestos, así como los compuestos relacionados, se describen, incluyendo procedimientos para su fabricación, en las Patentes de Estados Unidos N° 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; 5,491,237 y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 08/977,217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

10 Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres, ya que existe una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos de hormonas útiles en el tratamiento de cánceres incluyen, pero sin limitación, corticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfomas malignos y la leucemia aguda en niños; aminoglucetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma corticosuprarrenal y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasteride y dutasteride, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5,681,835, 5,877,219 y 6,207,716, útiles en el tratamiento de carcinomas de mama dependientes de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o de hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y leuprolida.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina cinasas asociadas a receptores, de tirosina cinasas no asociadas a receptores, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidil inositol-3 cinasas, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina cinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Estas proteínas tirosina cinasas pueden clasificarse en sentido amplio como cinasas asociadas a receptores y no asociadas a receptores.

Las tirosina cinasas asociadas a receptores son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión al ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina cinasa. Las tirosina cinasas asociadas a receptores están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se conocen con el nombre de receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que una activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, una actividad aberrante de un receptor de factor de crecimiento cinasa, por ejemplo, por sobre-expresión o mutación, tiene como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de estas cinasas se ha asociado con el crecimiento maligno de tejidos. Por consiguiente, los inhibidores de estas cinasas podrían proporcionar procedimientos de tratamiento de cánceres. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFr), tirosina cinasa con dominios de tipo

- inmunoglobulina y dominios de homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento semejante a insulina-I (IGF1), factor estimulador de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función de receptores de factores de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawver et al *DDT Vol 2*, N° 2 Febrero de 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, London.
- 5
- 10 Las tirosina cinasas que no son cinasas de receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina cinasas no asociadas a receptores. Las tirosina cinasas no asociadas a receptores para usar en la presente invención, que son dianas o dianas potenciales de fármacos contra el cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), tirosina cinasa de Bruton y Bcr-Abl. Se describen estas cinasas no asociadas a receptores y agentes que inhiben la función de tirosinas cinasas no asociadas receptores en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematology* 8 (5): 465 – 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.
- 15
- Los bloqueantes del dominio SH2/SH3 son agentes que impiden la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo la subunidad p85 de PI3-K, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Se describen dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos contra el
- 20
- Inhibidores de Serina/Treonina Cinasas incluyendo bloqueantes de la cascada de la cinasa MAP que incluyen bloqueantes de cinasas Raf (rafk), Cinasa Regulada por Mitógenos o por señales Extracelulares (MEK) y Cinasas Reguladas por señales Extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de la proteína cinasa C incluyendo bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Cinasas de la familia IκB (IKKa, IKKb), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de la cinasa akt, y cinasas de receptores de TGF beta. Estas Serina/Treonina cinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27. Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de Estados Unidos N° 6,268,391; y Martínez-Iacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.
- 25
- 30 También pueden ser útiles en la presente invención inhibidores de miembros de la familia de la fosfatidil inositol-3 cinasa incluyendo bloqueantes de la PI3-cinasa, ATM, DNA-PK y Ku. Estas cinasas se describen en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.
- 35
- También son de interés en la presente invención inhibidores de la señalización de Mio-inositol tales como bloqueantes de la fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Se describen estos inhibidores de señales en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, London.
- 40
- Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores del oncogén Ras. Estos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesil transferasa, geranil-geranil transferasa, y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que estos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen el mutante ras de tipo silvestre, actuando de esta manera como agentes contra la proliferación. Se describe la inhibición del oncogén Ras en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30.
- 45
- Como se ha mencionado anteriormente, también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales anticuerpos antagonistas de la unión de ligando de cinasas asociadas a receptores. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión al ligando extracelular de tirosina cinasas asociadas a receptores. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® erbB2 (véase *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).
- 50

También pueden ser útiles en la presente invención inhibidores de la angiogénesis de cinasas no asociadas a receptores. Anteriormente se han descrito inhibidores de VEGFR y TIE2 relacionados con la angiogénesis en relación con inhibidores de la transducción de señales (los dos receptores son tirosina cinasas asociadas a receptores). La angiogénesis en general está asociada con la señalización erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por consiguiente, pueden usarse inhibidores de tirosina cinasas no asociadas a receptores en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF que no reconocen a VEGFR (la tirosina cinasa asociada a receptores), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña (alfa beta₃) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no-RTK) también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos descritos. (Véase Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

También pueden ser útiles en combinación con los compuestos de Fórmula (I) agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos. Hay varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria. Estas estrategias generalmente están en el campo de las vacunaciones tumorales. La eficacia de las estrategias terapéuticas puede mejorar en gran medida por medio de la inhibición combinada de rutas de señalización usando un inhibidor de molécula pequeña. Se encuentra una discusión del procedimiento inmunológico/vacuna tumoral contra erbB2/EGFR en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

En la combinación de la presente invención también pueden usarse agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bc1-2). Ciertos miembros de la familia de proteínas Bc1-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de bc1-2 se ha asociado con quimiorresistencia. Ciertos estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a miembros anti-apoptóticos de la familia bc1-2 (es decir, mc1-1). Por lo tanto, ciertas estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado tener un efecto clínico beneficioso y ahora están en ensayos de Fase II/III, particularmente el oligonucleótido antisentido G3139 bc1-2 de Genta. Se describen estas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 en Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína cinasas denominadas cinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo de células eucariotas. La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, se describen ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para las mismas, por ejemplo, en Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

En una realización, el procedimiento para el tratamiento de cáncer de la invención reivindicada incluye la coadministración del compuesto de la invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado entre el grupo que consiste en agentes anti-microtubulares, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosinas cinasas no asociadas a receptores, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Como el compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención es activo como inhibidor de la PI3 cinasa, particularmente los compuestos que modulan/inhiben PI3K α , son útiles en el tratamiento del cáncer. Como los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención también son activos contra uno o más de PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ , presentan utilidad terapéutica en el tratamiento de una patología seleccionada entre: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.

Cuando el compuesto de la invención se administra para el tratamiento de una patología seleccionada entre: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, cáncer, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos o lesiones pulmonares, el término "coadministración" y derivados del mismo como se usan en la presente memoria, significa la administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada del compuesto inhibidor de la PI3 cinasa como se describe en la presente memoria, y uno o más ingredientes activos adicionales que se consideran útiles en el tratamiento de dicho trastorno

autoinmunitario, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurodegenerativa, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y/o lesiones pulmonares.

Ensayos Biológicos

5 Ensayo de PI3K alfa en perlas Leadseeker SPA

El compuesto de la presente invención se ensayó de acuerdo con los siguientes ensayos y se consideró inhibidor de PI3K α .

Principio del ensayo

10 Las perlas de formación de imágenes SPA son microesferas que contienen un material de centelleo que emite luz en la región roja del espectro visible. Como resultado, estas perlas son muy adecuadas para uso con un aparato de formación de imágenes CCD tal como el Viewlux. Las perlas Leadseeker usadas en este sistema son perlas de poliestireno que se han acoplado con polietilenimina. Cuando se añaden a la mezcla de ensayo, las perlas absorben tanto el sustrato (PIP2) como el producto (PIP3). El P³³-PIP3 adsorbido producirá un aumento en la señal, medida como ADU (unidades analógico-digitales). Este protocolo detalla el uso de las perlas PEI-PS Leadseeker para ensayos usando His-p110/p85 PI3K alfa.

Protocolo de ensayo

20 Los compuestos sólidos típicamente se ponen en placas con 0,1 μ l de DMSO al 100% en todos los pocillos (excepto en las columnas 6 y 18) de una placa de bajo volumen, de fondo plano, de 384 pocillos (Greiner 784075). Los compuestos se diluyen en serie (3 veces en DMSO al 100%) a través de la placa desde la columna 1 a la columna 12 y desde la columna 13 a la columna 24, dejando que las columnas 6 y 18 contengan únicamente DMSO, para producir 11 concentraciones para cada compuesto de ensayo.

25 El tampón de ensayo contiene MOPS (pH 6,5), CHAPS y DTT. Se mezclan PI3K alfa y PIP2 (L-alfa-D-miofosfatidilinositol 4,5-bisfosfato [PI(4,5)P₂]₃-O-unido a fosfo, D(+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, CellSignals N° 901) y la mezcla se incuba en la placa con compuesto durante 30 minutos antes de iniciar la reacción con la adición de P³³-ATP y MgCl₂ (reactivos añadidos usando Zoom). Típicamente se preparan pocillos sin enzima (columna 18) para determinar el control bajo. Se añaden perlas PEI-PS Leadseeker en PBS/EDTA/CHAPS (por medio de un Multidrop) para inactivar la reacción y las placas se dejan en incubación durante al menos una hora (típicamente durante una noche) antes de la centrifugación. La señal se determina usando un detector Viewlux y después se importa a un software de ajuste de curvas (Activity Base) para la construcción de curvas de concentración-respuesta. El porcentaje de inhibición de actividad se calcula con respecto a los controles elevados (C1, 0,1 μ l de DMSO en columna 6, filas A-P) y los controles bajos (C2, 5 μ l de PIP2 40 μ M en tampón en columna 18, filas A-P) usando $100 \times (1 - (U1 - C2) / (C1 - C2))$. La concentración de compuesto de ensayo que produce una inhibición de 50% se determina usando la ecuación $y = ((V_{max} \times x) / (K + x)) + Y2$, donde "K" es igual a la CI₅₀. Los valores de CI₅₀ se convierten en valores de pCI₅₀, es decir, -log CI₅₀ en concentración molar.

35 Ensayos celulares

DÍA 1

- Poner las células en placas antes del mediodía
 - 10K células/pocillo en placas de 96 pocillos transparentes de fondo plano (f.v. 105 μ l)
 - Los últimos cuatro pocillos de la última columna reciben sólo medio
- 40 ○ Poner en un incubador a 37 °C durante una noche
- Placa del compuesto
 - Preparar en placas de 96 pocillos de fondo redondo de polipropileno; 8 compuestos por placa, titulaciones 11-pt de cada uno (dilución en serie 3x), DMSO en la última columna (0,15% f.c. en las células)
 - 15 μ l en el primer pocillo, 10 μ l de DMSO en el resto; coger 5 μ l del primer pocillo y mezclar en el siguiente, continuar a lo largo de la placa (excluyendo la última columna); cerrar con la tapa y poner a 4 °C

DÍA 2

- Sacar inhibidores de tampón de lisis (4°C/-20°C) y placas de compuesto (4°C), descongelar en la mesa de trabajo; preparar tampón de lavado 1x Tris (WB) para rellenar el depósito del lavador de placas y completar las reservas de la mesa de trabajo (uso de MilliQ), encender la centrifuga para permitir que se enfríe
- 5 • Bloquear las placas de MSD
 - Preparar 20 ml de solución de bloqueo al 3%/placa (600 mg de bloqueante A en 20 ml de WB), añadir 150 µl/pocillo e incubar a TA durante al menos 1 h
- Añadir compuesto (mientras se produce el bloqueo)
 - Añadir 300 µl de medio de crecimiento (RPMI con Q, 10% de FBS) por pocillo (682x dilución de compuesto) a cada placa de compuesto
 - Añadir 5 µl de dilución de compuesto en cada pocillo (f.v. 110 µl) en placas duplicadas
 - Poner en un incubador a 37°C durante 30 min
- 10
- Realizar lisados
 - Preparar tampón de Lisis MSD; para 10 ml, añadir 200 µl de solución de inhibidor de proteasa y 100 µl de inhibidores de Fosfatasa I y II (Mantener en hielo hasta que esté listo para el uso)
 - Retirar las placas después de la incubación, aspirar el medio con un lavador de placas, lavar una vez con PBS fría y añadir 80 µl de tampón de Lisis MSD por pocillo; incubar en un agitador a 4°C durante ≥30 min
 - Centrifugar en frío a 2500 rpm durante 10 min; dejar las placas en la centrifuga a 4°C hasta que estén listas para el uso
- 15
- 20 • Ensayo AKT doble
 - Lavar las placas (4x con 200 µl/pocillo de WB en el lavador de placas); golpear ligeramente las placas sobre papel secante para secarlas.
 - Añadir 60 µl de lisados/pocillo, incubar en un agitador a TA durante 1 h
 - Durante la incubación, preparar Ab de detección (3 ml/placa; 2 ml de WB y 1 ml de solución de bloqueo con Ab a 10 nM); repetir la etapa del lavado como se ha indicado anteriormente
 - Añadir 25 µl de Ab/pocillo, incubar en un agitador a TA durante 1 h; repetir la etapa de lavado como se ha indicado anteriormente
 - Añadir 150 µl/pocillo de 1x Tampón de Lectura (diluir 4x solución madre en ddH₂O, 20 ml/placa), leer inmediatamente
- 25
- 30 • Análisis
 - Observar todos los puntos de datos a cada concentración de compuesto.
 - El punto de datos de la mayor concentración de inhibidor debe ser igual o mayor que 70% del control de DMSO.
 - Los valores de CI₅₀ para los ensayos realizados por duplicado deben tener una diferencia menor del doble (sin marca en la plantilla de resumen).
 - Y min debe ser mayor de cero; si los dos mins están marcados en rojo (>35), entonces se dice que el compuesto es inactivo (CI₅₀ ≥ dosis superior). Si sólo se marca en rojo un min, pero es ≤50, entonces se dice que la CI₅₀ es la indicada.
 - No se considerará ningún punto de datos igual o mayor que 30% por fuera de la curva.
- 35
- 40 • **Ensayo de Crecimiento/Muerte Celular:**

Se cultivaron BT474, HCC1954 y T-47D (mama humana) en RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal al 10% a 37°C en un incubador con 5% de CO₂. Las células se dividieron en un matraz T75 (Falcon N° 353136) de dos a tres días antes del ensayo a una densidad que produjo una confluencia de aproximadamente 70-80% en el momento de la recolección para el ensayo. Las células se recogieron usando tripsina al 0,25%-EDTA (Sigma N° 4049). Los recuentos de células se realizaron en suspensión celular usando tinción por exclusión de azul Tripán. Las células después se cultivaron en placas negras de poliestireno de fondo plano de 384 pocillos (Greiner N° 781086) en 48 µl de medio de cultivo por pocillo a 1.000 células/pocillo. Todas las placas se pusieron en un medio con 5% de CO₂, 37°C durante una noche y los compuestos de ensayo se añadieron al día siguiente. Una placa se trató con CellTiter-Glo (Promega N° G7573) durante un día. Las mediciones y las lecturas en el día 0 (t = 0) se realizaron como se describe más adelante. Los compuestos de ensayo se prepararon en placas de polipropileno de fondo transparente de 384 pocillos (Greiner N° 781280) con diluciones a la mitad consecutivas. 4 µl de estas diluciones se añadieron a 105 µl de medio de cultivo. Después de mezclar la solución, 2 µl de estas diluciones se añadieron en cada pocillo de las placas de células. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue 0,15%. Las células se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ durante 72 horas. Después de 72 horas de incubación con compuestos, cada placa se reveló y se leyó. Se añadió reactivo CellTiter-Glo a las placas de ensayo usando un volumen equivalente al volumen de cultivo celular en los pocillos. Las placas se agitaron durante aproximadamente dos minutos y se incubaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, y la señal quimioluminiscente se leyó en el lector Analyst GT (Molecular Devices). Los resultados se expresaron como un porcentaje de t = 0 y se representaron frente a la concentración de compuesto. La inhibición del crecimiento celular se determinó para cada compuesto por ajuste de la respuesta a la dosis con un ajuste de curvas de 4 ó 6 parámetros usando el software XLfit y determinando la concentración que inhibía 50% del crecimiento celular (gCI₅₀) con Y min como t = 0 e Y max como control de DMSO. El valor de los pocillos sin células se restó de todas las muestras para la corrección con respecto al efecto de fondo.

Referencias adicionales

El compuesto de la presente invención también puede ensayarse para determinar su actividad inhibidora en PI3K α , PI3K δ , PI3K β y PI3K γ de acuerdo con los ensayos de las siguientes referencias:

Para todas las isoformas de PI3K:

1. Cloning, expression, purification, and characterization of the human Class Ia fosfoinositide 3-kinase isoforms: Meier, T.I.; Cook, J.A.; Thomas, J.E.; Radding, J.A.; Horn, C; Lingaraj, T.; Smith, M.C. *Protein Expr. Purif.*, 2004, 35(2), 218.
2. Competitive fluorescence polarization assays for the detection of fosfoinositide kinase and fosfatase activity: Drees, B.E.; Weipert, A.; Hudson, H.; Ferguson, C.G.; Chakravarty, L; Prestwich, G.D. *Comb. Chem. High Throughput.Screen.*, 2003, 6(4), 321.

Para PI3K γ : Documento WO 2005/011686 A1

El compuesto farmacéuticamente activo dentro del alcance de esta invención es útil como inhibidor de la PI3 cinasa en mamíferos, particularmente en seres humanos, que lo necesitan.

La presente invención, por lo tanto, proporciona el compuesto de la invención o una sal farmacéutica aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de la PI3 cinasa, particularmente: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares y otras afecciones que requieren modulación/inhibición de la PI3 cinasa. El compuesto se usa para tratar el estado de enfermedad indicado anteriormente debido a su capacidad de actuar como inhibidor de PI3. El fármaco puede administrarse a un paciente que lo necesita por cualquier vía de administración convencional, incluyendo pero sin limitación la vía intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.

El compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención se incorpora en formas de dosificación convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. De forma similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o junto con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía ampliamente, pero preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de

un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

5 Las preparaciones farmacéuticas se preparan siguiendo técnicas convencionales de un químico farmacéutico que implican mezcla, granulación y compresión, cuando es necesario, para las formulaciones de comprimidos, o mezcla, relleno y disolución de los ingredientes, cuando es apropiado, para proporcionar los productos orales o parenterales deseados.

10 Las dosis del compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención en una unidad de dosificación farmacéutica como se ha descrito anteriormente estará en una cantidad eficaz no tóxica, preferiblemente seleccionada del intervalo de 0,001-100 mg/kg de compuesto activo, preferiblemente 0,001-50 mg/kg. Cuando se trata un paciente humano que necesita un inhibidor de PI3K, la dosis seleccionada se administra preferiblemente de 1-6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen la vía tópica, rectal, transdérmica, por inyección y por infusión continua. Las unidades de dosificación orales para administración humana preferiblemente contienen de 0,05 a 3500 mg de compuesto activo. Se prefiere la administración oral, que usa dosificaciones inferiores. Sin embargo, también puede usarse la administración parenteral, a dosis elevadas, cuando es seguro y conveniente para el paciente.

15 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los especialistas en la técnica y variarán con el inhibidor de PI3 cinasa particular que se esté usando, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de enfermedad. Otros factores que dependen del paciente particular que se está tratando harán necesario ajustar las dosificaciones, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de administración. El compuesto de la presente invención para su uso en la inducción de la actividad inhibidora de PI3 cinasa en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesita dicha actividad una cantidad eficaz para modular/inhibir la PI3 cinasa de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

20

La invención también proporciona el uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso como un inhibidor de la PI3 cinasa.

25 La invención también proporciona el uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

30 La invención también proporciona el uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso como un inhibidor de PI3 que comprende el compuesto de la invención o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares, que comprende el compuesto de la invención o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Además, el compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención puede coadministrarse con otros ingredientes activos, incluyendo compuestos que se sabe que tienen utilidad cuando se usan en combinación con un inhibidor de PI3 cinasa.

Sin elaboración adicional, se cree que un especialista en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su mayor medida.

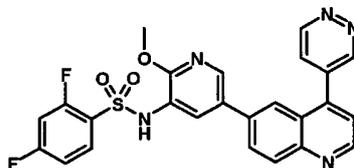
Detalles Experimentales

45 Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan fácilmente de acuerdo con el Esquema 1 o por procedimientos análogos.

Datos experimentales

Ejemplo 1

2,4-difluoro-N-{2-metiloxi)-5-[4-(4-piradizini)-6-quinolinil]-3-piridin}bencenosulfonamida



a) 6-bromo-4-(4-piridazinil)quinolina

5 Se disolvieron 6-bromo-4-yodoquinolina (17,43 g, 52,2 mmol), 4-(tributylestanil)piridazina (19,27 g, 52,2 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,132 g, 2,61 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y la mezcla se calentó a 105°C. Después de 3 h, se añadió más cantidad de catalizador de paladio y la mezcla se calentó durante 6 h. Se concentró y se disolvió en cloruro de metileno/metanol. Se purificó por cromatografía en columna (combiflash) con MeOH al 2%/EtOAc a MeOH al 5%/EtOAc para dar el compuesto del título bruto. La trituración con EtOAc formó 6-bromo-4-(4-piridazinil)quinolina (5,8 g, 20,27 mmol, rendimiento de 38,8%). EM (ES)⁺ m/e 285,9, 287,9 [M+H]⁺.

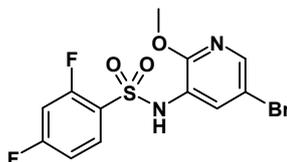
b) 2,4-difluoro-N-[2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil]bencenosulfonamida

10 Una suspensión de 6-bromo-4-(4-piridazinil)quinolina (4,8 g, 16,78 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,69 g, 18,45 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (530 mg, 0,649 mmol) y acetato potásico (3,29 g, 33,6 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (120 ml) se calentó a 100°C durante 3 h. Se observó la completa desaparición del bromuro de partida mediante análisis por LCMS. Después, la reacción se trató con N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida (6,68 g, 17,61 mmol) y otra porción de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (550 mg, 0,673 mmol) y después se calentó a 110°C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía (Analogix; MeOH al 5%/CH₂Cl₂ al 5%/EtOAc al 90%) dio 6,5 g (76%) del producto deseado. EM (ES)⁺ m/e 505,9 [M+H]⁺.

Intermedios

Intermedio 1

20 Preparación de N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida



a) 5-bromo-2-(metiloxi)-3-nitropiridina

25 A una solución enfriada (0°C) de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (50 g, 211 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió gota a gota durante 10 minutos una solución al 20% de metóxido sódico (50 ml, 211 mmol). La reacción, que se volvió rápidamente heterogénea, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se filtró y el precipitado se diluyó con agua (200 ml) y se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se secaron en una estufa de vacío (40°C) para dar 5-bromo-2-(metiloxi)-3-nitropiridina (36 g, 154 mmol, rendimiento de 73,4%) en forma de un polvo de color amarillo pálido. El filtrado original se concentró al vacío y se diluyó con agua (150 ml). Se añadió cloruro de amonio saturado (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron en una estufa de vacío (40°C) para dar una segunda extracción de 5-bromo-2-(metiloxi)-3-nitropiridina (9 g, 38,6 mmol, rendimiento de 18,34%). Rendimiento total = 90%. EM (ES)⁺ m/e 232,8, 234,7 [M+H]⁺.

b) 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina

35 A una solución de 5-bromo-2-(metiloxi)-3-nitropiridina (45 g, 193 mmol) en acetato de etilo (1 l) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (174 g, 772 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 h. El análisis por LC/MS indicó que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadieron 20% en mol de cloruro de estaño (II) dihidrato y se continuó el calentamiento a reflujo. Después de 2 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con hidróxido sódico 2 N y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, a la mezcla se le añadió cloruro de metileno (1 l), se filtró a través de Celite y se lavó con cloruro de metileno (500 ml).

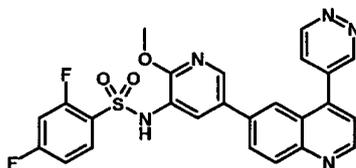
Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (23 g, 113 mmol, rendimiento de 58,7%). El producto se usó en bruto en reacciones posteriores. EM (ES)+ m/e 201,9, 203,9 [M+H]+.

c) N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida

- 5 A una solución enfriada (0°C) de 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (20,3 g, 100 mmol) en piridina (200 ml) se le añadió lentamente cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (21,3 g, 100 mmol) durante 15 min (la reacción se volvió heterogénea). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la reacción se diluyó con agua (500 ml) y los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con cantidades copiosas de agua. El precipitado se secó en una estufa de vacío a 50°C para dar N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-
- 10 difluorobencenosulfonamida (12 g, 31,6 mmol, rendimiento de 31,7%). EM (ES)+ m/e 379,0, 380,9 [M+H]+.

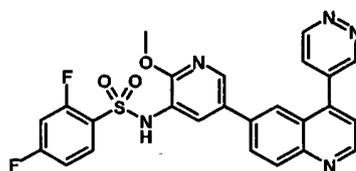
REVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencensulfonamida,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencensulfonamida



3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica.
- 10 4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de una o más fosfatoinositidos 3-cinasas (PI3K) en un ser humano.
5. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de uno o más estados de enfermedad seleccionados entre un grupo que consiste en: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, 15 alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares, en un ser humano.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado entre un grupo que consiste en agentes antimicrotubulares, complejos de coordinación con platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, 20 antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de rutas de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasas no asociadas a receptores, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular, para su uso en la coadministración para tratar cáncer.
7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el estado de enfermedad está seleccionado entre un grupo que consiste en: esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis, infección/inflamación cerebral, 25 meningitis y encefalitis.
8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el estado de enfermedad está seleccionado entre un grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía y afecciones isquémicas. 30
9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el estado de enfermedad está seleccionado entre un grupo que consiste en: aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, elevación de la presión sanguínea y vasoconstricción.
10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el estado de enfermedad está seleccionado entre un grupo que consiste en: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, 35 fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, apoplejía, isquemia-reperusión, agregación/activación

plaquetaria, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis invasiva, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, sepsis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón e inflamación de las vías respiratorias pulmonares.

- 5 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad es cáncer.
12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cáncer está seleccionado entre un grupo que consiste en: cerebral (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, de cabeza y cuello, renal, de pulmón, hepático, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y tiroides.
- 10 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cáncer está seleccionado entre un grupo que consiste en: cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata y leucemia.
14. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de uno o más estados de enfermedad seleccionados entre un grupo que consiste en: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares, en un ser humano.
- 15 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha PI3 cinasa es una PI3K α .
16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha PI3 cinasa es una PI3K γ .
17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha PI3 cinasa es una PI3K δ .
18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una composición farmacéutica.
- 20 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25