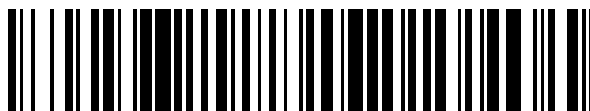


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 129**

51 Int. Cl.:

C07D 473/32 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008** **E 08836404 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 2209786**

54 Título: **Derivados de purina sustituidos con pirimidina**

30 Prioridad:

05.10.2007 US 977720 P

25.06.2008 US 75532

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

05.06.2013

73 Titular/es:

VERASTEM, INC. (100.0%)

215 First Street, Suite 440
Cambridge, MA 02142 , US

72 Inventor/es:

NAGARAJ, HARISH, KUMAR, MYSORE y
WILLIAMS. MEREDITH

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 406 129 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 purina sustituidos con pirimidina

5 **Campo**

La presente invención se refiere a compuestos de purina que pueden ser útiles como inhibidores de cinasas. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de purina sustituidos con 2-(morfolin-4-ilo), 6-(pirimidin-5-ilo), a métodos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a estos compuestos para el uso en el tratamiento de determinados estados/trastornos relacionados con cinasas.

Antecedentes

La búsqueda de inhibidores de cinasas ha demostrado ser un área provechosa para el desarrollo de sustancias farmacéuticamente activas útiles. Las cinasas, que se conocen alternativamente como fosfotransferasas, son enzimas que transfieren grupos fosfato desde moléculas donadoras de alta energía (por ejemplo ATP) hasta moléculas diana específicas (normalmente denominadas sustratos) en un proceso denominado fosforilación. Uno de los grupos más grandes de cinasas son las proteína cinasas, que actúan sobre y modifican la actividad de proteínas específicas.

Como resultado de esta actividad, estas cinasas están implicadas en varios procesos celulares tales como en la señalización y la preparación de la célula para reacciones bioquímicas en el metabolismo. Se ha implicado a determinados procesos de señalización celular como importantes en varios estados médicos, y la inhibición eficaz de determinados procesos de señalización celular proporciona por tanto la posibilidad de detener el desarrollo de estos estados. Por consiguiente, las cinasas representan una diana atractiva para químicos médicos ya que la provisión de inhibidores de cinasas permite posiblemente que se controlen determinados procesos de señalización conduciendo al control de determinados estados médicos.

Una familia de cinasas asociadas con estados médicos no deseables en el cuerpo son la familia de cinasas de fosfoinosítido 3-cinasa (PI3) que participan en una amplia gama de acontecimientos celulares tales como migración celular, proliferación celular, transformación oncogénica, supervivencia celular, transducción de señales y tráfico intracelular de proteínas. Esta familia de cinasas ha sido recientemente el centro de mucha investigación dirigida a desarrollar terapias para una amplia gama de indicaciones tales como enfermedades proliferativas, por ejemplo cáncer, enfermedades inmunitarias e inflamatorias, enfermedades soportadas por neovascularización excesiva y rechazo de trasplantes.

La familia de fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K) es un grupo de enzimas que generan "segundos mensajeros" de fosfatidilinositol. Estos lípidos participan posteriormente en una amplia gama de procesos fisiológicos. En células de mamífero, se ha clasificado la familia de PI3K grande en tres clases, denominadas I, II y III, cada una de las cuales tiene sus propias características en cuanto a estructura molecular y especificidad de sustrato. El sustrato *in vivo* preferido de PI3K de clase I es 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol, que se fosforila para producir 3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol. Éstas se subdividen adicionalmente en PI3K de clase IA e IB. Las enzimas de clase IA consisten en una cualquiera de las subunidades "catalíticas" (p110 α , p110 β o p110 δ) complejada con una cualquiera de las subunidades "reguladoras" (p85 α , p85 β o p55 γ). Sólo existe una enzima PI3K de clase IB, y está constituida por la subunidad catalítica p110 γ y la subunidad reguladora p101. Hay también tres PI3K de clase II (CII α , CII β y CII γ) y una PI3K de clase III (Vps34).

Las PI3K de clase I son los miembros mejor comprendidos de esta familia y son participantes clave de múltiples redes de señalización intracelular que integran una variedad de señales iniciadas por muchos factores de crecimiento. Estas enzimas de clase IA se activan por tirosina cinasas (por ejemplo receptores de factores de crecimiento), receptores de antígenos y receptores de citocinas, mientras que la enzima de clase IB se activa por "receptores acoplados a proteína G" (GPCR). En respuesta a la activación, las PI3K generan segundos mensajeros lipídicos, que se unen a, y activan, proteínas específicas en distintas rutas de transducción de señales. Las rutas de transducción de señales permanecen activas hasta que enzimas fosfatasas, en particular el oncogén PTEN, desfosforilan los segundos mensajeros lipídicos de PI3K.

La ruta de señalización de PI3K es crucial para muchos aspectos de la supervivencia y el crecimiento celulares mediante su regulación de procesos fisiológicos ampliamente divergentes que incluyen progresión del ciclo celular, diferenciación, transcripción, traducción y apoptosis. Se ha implicado a la activación constitutiva de la ruta de PI3K tanto en la patogénesis como en la progresión de una gran variedad de cánceres y ahora se acumulan rápidamente las pruebas que demuestran de manera concluyente que la señalización de PI3K está frecuentemente desregulada en cáncer. Se cree que la desregulación de la señalización de PI3K se produce de dos modos diferentes. El primero es un aumento en la señalización de PI3K que resulta de mutaciones génicas activantes, amplificación y sobreexpresión de PI3K o receptores aguas arriba que activan PI3K. Por ejemplo, la subunidad catalítica PI3K α está amplificada y se sobreexpresa en cánceres de ovario y de cuello uterino. De manera similar, tirosina cinasas receptoras aguas arriba que activan PI3K están comúnmente mutadas, amplificadas y se sobreexpresan, por

ejemplo, EGFR en cáncer de mama, de ovario y de pulmón.

Además, la activación de los efectores aguas abajo de PI3K también puede contribuir a la desregulación de la ruta de PI3K, por ejemplo, Akt/PKB (proteína cinasa B) se sobreexpresa y está activada en cánceres de mama, pancreático y de ovario entre otros. Además, los miembros de la familia Ras, que participan en la activación de PI3K, están frecuentemente mutados, por ejemplo en cáncer colorrectal y pancreático. El segundo mecanismo de desregulación de PI3K implica pérdida de la fosfatasa supresora de tumores PTEN, que se produce en muchos tumores cerebrales agresivos, cánceres endometrial y de mama, y melanomas.

Una ruta de señalización celular específica mediada por la familia de cinasas de PI3 es la ruta de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/Akt. Esta ruta participa fundamentalmente en la mediación de supervivencia celular y es un componente de señalización principal aguas debajo de tirosina cinasas receptoras (RTK) de factores de crecimiento. Las RTK de factores de crecimiento se acoplan a la PI3K de clase IA, que es un heterodímero compuesto por las subunidades reguladora p85 y catalítica p110. La GTPasa Ras pequeña también puede reclutar y activar PI3K a través de unión directa a p110. En la membrana celular, PI3K cataliza la producción del segundo mensajero lipídico 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3). Posteriormente, PIP3 recluta otras moléculas aguas abajo, particularmente las serina-treonina cinasas Akt y PDK1, mediante unión a sus dominios de homología a pleckstrina (PH). En la membrana, Akt se activa parcialmente a través de fosforilación en la treonina 308 en su bucle de activación por PDK1. La fosforilación adicional en la serina 473 en el extremo C terminal de Akt da como resultado su activación completa. Akt, a su vez, regula una amplia gama de proteínas diana, una de las cuales es la diana de la rapamicina en mamíferos (comúnmente denominada mTOR). Los niveles de PIP3 en la célula están estrictamente regulados y varias fosfatasas de lípidos actúan eliminándolo rápidamente. De particular interés es la fosfatasa PTEN, que convierte PIP3 de nuevo en PIP2 y por tanto desactiva la señalización de PI3K. La ruta de señalización de PI3K-Akt regula muchos procesos celulares normales incluyendo proliferación, supervivencia, crecimiento y motilidad celulares, procesos que son críticos para la tumorigénesis.

El papel de la ruta de PI3K/Akt en la oncogénesis también se ha investigado extensamente y se ha implicado ampliamente a mutaciones o expresión alterada de la mayoría de los componentes de la ruta en muchos cánceres. Se produce amplificación génica de p110 en algunos casos de cáncer de ovario humano, y se encuentra amplificación de Akt en cáncer de ovario, de mama y de colon. Además, se han identificado mutaciones activantes en p85 en cáncer de ovario y de colon. De la manera más importante, se ha identificado a PTEN como un supresor de tumores principal en seres humanos y mutaciones de pérdida de función en el gen de PTEN son extremadamente comunes entre carcinomas endometriales, cánceres de próstata, melanomas y glioblastomas esporádicos, y un porcentaje significativo de tumores de mama, cánceres de pulmón y linfomas también llevan mutaciones de PTEN. Por tanto, a través de una variedad de mecanismos, un alto porcentaje de cánceres humanos tienen señalización de PI3K activada. Significativamente, se ha mostrado que mTOR es importante para la transformación oncogénica inducida por PI3K y Akt.

Además de los convincentes datos correlativos presentados anteriormente, surgen pruebas directas de la implicación de la señalización de PI3K desregulada en cáncer de modelos genéticos de ratón. Por ejemplo, ratones con una subunidad reguladora p85 de PI3K activada de manera constitutiva progresan a linfoma maligno cuando se cruzan con ratones deficientes en p53. Además, la introducción retroviral de Akt y Ras provocaba glioblastomas en ratones. Conjuntamente, todos estos datos proporcionan una fuerte validación para el desarrollo de estrategias anticancerígenas novedosas dirigidas a PI3K. De hecho, el reciente interés en inhibidores de PI3K ha sido intenso habiendo demostrado varios compuestos actualmente en desarrollo actividad antitumoral en modelos animales. Los compuestos más avanzados están sometidos actualmente a evaluación en ensayos clínicos de fase I. Por consiguiente, se esperaría que compuestos que son inhibidores de PI3K muestren actividad biológica interesante ya que los inhibidores de PI3K tienen el potencial para bloquear la ruta de señalización de PI3K/Akt y de ese modo forman la base de la terapia en una enfermedad que implique desregulación de esta ruta.

Además, las isoformas de PI 3-cinasa p110δ y p110γ regulan diferentes aspectos de respuestas inmunitarias e inflamatorias. Por tanto, hay un gran interés en el papel de la señalización de PI 3-cinasa en una gama de enfermedades inmunitarias e inflamatorias así como en rechazo de trasplantes.

Otra área que ha recibido atención han sido las serina/treonina cinasas. Una serina/treonina cinasa que ha atraído interés significativo es mTOR.

mTOR es una serina/treonina cinasa de 289 kDa y es una cinasa similar a PI3K que vincula estímulos mitogénicos y el estado de nutrientes con la división y el crecimiento celulares. mTOR se descubrió durante estudios realizados para comprender el mecanismo de acción de la rapamicina. Tras entrar en las células, la rapamicina se une a su diana intracelular FKBP12 y el complejo se une entonces a e inhibe específicamente mTOR. mTOR, por tanto, se denominó también proteína asociada a FKBP-RAP (FRAP), diana de RAP FKBP12 (RAFT1) y diana de RAP (RAPT1). Las células responsables del rechazo de órganos dejan de crecer debido a la capacidad de la rapamicina para inhibir las señales anabólicas coordinadas por mTOR. Puesto que la inhibición del crecimiento celular representa una diana válida para tratar el cáncer, el diseño de nuevos fármacos que inhiben mTOR tendrá posiblemente valor terapéutico.

En seres humanos, mTOR media señales anabólicas de 2 fuentes, concretamente los nutrientes que pasan al interior de la célula y receptores de factores de crecimiento activados. Existe en al menos dos complejos distintos: un complejo sensible a rapamicina, denominado complejo 1 de mTOR (mTORC1), definido por su interacción con proteína accesoria raptor (proteína asociada-reguladora de mTOR, "*regulatory-associated protein of mTOR*"). La activación normal de mTOR da como resultado un aumento en la traducción de proteínas porque mTORC1 fosforila y activa los reguladores de la traducción proteína 1 de unión al factor de iniciación eucariota 4E y cinasa p70 S6 ribosómica. Por tanto, inhibiendo mTOR, la rapamicina provoca una disminución en la fosforilación de estos efectores, y una disminución en la síntesis de proteínas, bloqueando eficazmente las acciones procrecimiento de mTOR.

El segundo complejo, complejo 2 de mTOR (mTORC2), es insensible a rapamicina y se define por su interacción con rictor (compañero insensible a rapamicina de mTOR, "*rapamycin-insensitive companion of mTOR*"). mTORC2 participa en la regulación de la cinasa prosupervivencia Akt/PKB fosforilándola en S473. Junto con la fosforilación de T308 por PDK1, la fosforilación de S473 es necesaria para la activación completa de Akt. Informes recientes indican que el tratamiento prolongado con rapamicina en algunas células también suprime el ensamblaje y la función de TORC2 para inhibir Akt y que esta propiedad de la rapamicina contribuye a los efectos antiapoptóticos del fármaco. mTOR es también uno de los principales efectores aguas abajo en la ruta de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/Akt y por tanto la inhibición de mTOR proporciona una oportunidad adicional para inhibir, al menos en parte, la ruta de PI3K/Akt.

Una ruta adicional influida por mTOR que parece ser particularmente importante en carcinoma de células renales implica el factor inducible por hipoxia (HIF). Con la pérdida de la función del gen de Von Hippel-Lindau (VHL) comúnmente observada en cáncer de células renales de células claras, hay una acumulación de los factores de transcripción sensibles a oxígeno HIF-1 y HIF-2. Una acumulación de estos factores produce un aumento de la estimulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformante. Este efecto se aumenta por la activación de mTOR, que estimula tanto una función de estabilización de proteínas como una función de traducción de proteínas y, por tanto, aumenta la actividad de HIF-1.

Se ha determinado también que los productos génicos del complejo de esclerosis tuberosa, TSC1 y TSC2, funcionan juntos inhibiendo la señalización aguas abajo mediada por mTOR. Se producen mutaciones de estos genes en esclerosis tuberosa y su pérdida de función produce aún otra ruta, que conduce a un aumento de la actividad de mTOR e induce la producción de VEGF. TSC2 también regula HIF. Por tanto, estudios que evalúan el impacto de mutaciones de TSC1 y TSC2 demuestran la conexión del aumento de las rutas de mTOR activado y VEGF con la angiogénesis.

Hasta la fecha, se han sometido a prueba cuatro inhibidores de mTOR en ensayos clínicos: el prototipo rapamicina y tres derivados de rapamicina, CCI-779 (temsirolimús), RAD001 (everolimús) y AP23573. La rapamicina, también denominada sirolimús, es un antibiótico natural producido por *Streptomyces hygroscopicus*. Se desarrolló inicialmente como fármaco antifúngico contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus*. Más tarde, se desarrolló la rapamicina como agente inmunosupresor y esos estudios ayudaron a comprender el mecanismo de acción de este agente. Como agente anticancerígeno, se mostró que la rapamicina inhibía el crecimiento de varias líneas celulares cancerosas humanas y murinas de una manera dependiente de la concentración, tanto en cultivo tisular como en modelos de xenoinjerto. En las sesenta líneas celulares tumorales examinadas en el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos, se observó sensibilidad general al fármaco a dosis inferiores a 2000 ng/ml, más evidente en líneas celulares de cáncer de pulmón de células pequeñas, del sistema nervioso central, de mama, de ovario y de leucemia. Además, la rapamicina inhibe la transformación oncogénica de células humanas inducida por o bien PI3K o bien Akt y ha mostrado inhibición del crecimiento de tumores metastáticos y efectos antiangiogénicos en modelos de ratón *in vivo*.

Basándose en estos resultados preclínicos, se llevaron a cabo ensayos clínicos con rapamicina como fármaco anticancerígeno y se desarrollaron análogos de rapamicina con propiedades farmacéuticas más favorables. CCI-779, un derivado de éster de rapamicina más soluble en agua se identificó por investigadores en Wyeth Ayerst como agente no citotóxico que retrasaba la proliferación de células tumorales. A varias dosis no tóxicas, CCI-779 demostró actividad antitumoral solo o en combinación con agentes citotóxicos en una variedad de modelos de cáncer humano tales como gliomas, rabdomiosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo tal como meduloblastoma, células de cáncer de cabeza y cuello, de próstata, pancreático y de mama. El tratamiento de ratones con CCI-779 inhibe la actividad de p70S6K y reduce la proliferación neoplásica. Como con rapamicina, tumores humanos deficientes en PTEN son más sensibles a la inhibición del crecimiento mediada por CCI-779 que células que expresan PTEN. Específicamente, estudios *in vitro* en un panel de ocho líneas celulares de cáncer de mama humano mostraron que seis de las ocho líneas de cáncer estudiadas se inhibían por CCI-779 con CI_{50} en el intervalo nanomolar bajo. Sin embargo, se encontró que dos líneas eran resistentes con $CI_{50} > 1 \mu M$. Las líneas celulares sensibles eran positivas para receptores de estrógenos o sobreexpresaban HER-2/Neu, o habían perdido el producto génico supresor de tumores PTEN. Las principales toxicidades de CCI-779 incluían toxicidades dermatológicas y mielosupresión leve (principalmente trombocitopenia).

RAD001, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, es otro análogo de rapamicina que puede administrarse por vía oral. Se ha evaluado su actividad antineoplásica en diferentes líneas celulares de cáncer humano *in vitro* y en modelos de xenoinjerto con CI_{50} que oscila entre 5 y 1800 nM. Se han mostrado inhibición de p70S6K y efectos antineoplásicos en estos modelos, lográndose un efecto óptimo con 2,5 mg/kg/día en melanoma, carcinoma de pulmón, de páncreas y de colon. De manera similar, RAD001 demostró una actividad antitumoral dependiente de la concentración en un modelo de carcinoma de páncreas de rata singénica con un programa de dosificación intermitente. RAD001 ha mostrado también actividad antiangiogénica e inhibe la proliferación de células endoteliales vasculares humanas (HUVEC). La toxicidad notificada para RAD001 incluye hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trombocitopenia y leucocitopenia leve. En un ensayo de fase I realizado en pacientes con cáncer avanzado, RAD001 presentaba un buen perfil de seguridad con toxicidad cutánea y mucosa de leve a moderada hasta 30 mg a la semana. Los resultados de eficacia preliminares mostraron una respuesta objetiva en un paciente con carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

AP23573 es el último análogo de rapamicina en notificarse en desarrollo clínico. Es un compuesto que contiene fósforo sintetizado con la ayuda de estudios de modelado computacional. Se encontró que AP23573 es estable en disolventes orgánicos, disoluciones acuosas a una variedad de pH y en plasma y sangre completa, tanto *in vitro* como *en vivo* y ha mostrado inhibición potente de diversas líneas celulares de tumores humanos *in vitro* y como xenoinjertos implantados en ratones desnudos, solo o en combinación con agentes citotóxicos o dirigidos. En ensayos de fase I, se administró AP23573 por vía intravenosa diariamente durante 5 días cada 2 semanas. La toxicidad limitante de la dosis es mucositis oral de grado 3 que se produce durante el primer ciclo. Otros efectos secundarios parecen ser episodios moderados, incluyendo de menores a moderados de mucositis, fatiga, náuseas, erupción, anemia, neutropenia, diarrea, hiperlipidemias y trombocitopenia. Se observa actividad antitumoral preliminar a todos los niveles de dosis.

Hay por tanto una gran cantidad de estudios que demuestran que inhibidores de mTOR pueden mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer. Sin embargo, la rapamicina y sus análogos no han mostrado actividad antitumoral universal en estudios clínicos tempranos. Las tasas de respuesta varían entre tipos de cáncer desde un mínimo de menos del 10% en pacientes con glioblastomas y cáncer de células renales avanzados hasta un máximo de aproximadamente el 40% en pacientes con linfoma de células del manto. El conocimiento del estado de las rutas vinculadas a PI3K/Akt/mTOR y PTEN podría ayudar en la selección de tipos de tumores que responderán a inhibidores de mTOR. Además, debido a que muchos tipos de tumores todavía no responden a la terapia de agente único con derivados de rapamicina, es importante continuar la búsqueda de factores predictivos de resistencia o sensibilidad a inhibidores de mTOR. De particular interés serán moléculas que inhiben directamente la actividad cinasa de mTOR, siendo la suposición que tales moléculas inhibirán tanto mTORC1 como mTORC2. Un inhibidor de este tipo podría ser beneficioso para tratar tumores con fosforilación de Akt elevada y podría regular por disminución los efectos de crecimiento, proliferación y supervivencia que están asociados con la activación de Akt. Si mTOR-riCTOR es un activador crucial de procesos de supervivencia dependientes de Akt, un fármaco de este tipo podría promover la apoptosis en células tumorales que se han adaptado a mecanismos reguladores dependientes de Akt.

Además, se ha mostrado que los inhibidores de mTOR son muy eficaces en la prevención del rechazo de órganos tras el trasplante a través de un efecto sobre las respuestas inmunitarias, demostrando un potencial para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias así como cáncer.

A través del papel de isoformas de PI3 K como componentes clave de las rutas de señalización aguas debajo de factores de crecimiento angiogénicos tales como VEGF, FGF y PDGF así como citocinas angiogénicas y debido al papel de mTOR en la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los inhibidores de mTOR y PI3 K tienen también el potencial para tratar enfermedades soportadas por neovascularización patológica. Esto se produce durante la tumorigénesis, estados inflamatorios tales como artritis reumatoide y enfermedades neovasculares, por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), enfermedades vasculares de la retina (oclusión venosa y retinopatía diabética) y otros posibles trastornos vasculares proliferativos.

Se han identificado mTOR y PI3 como proteína cinasas que participan en varios trastornos, y compuestos que seleccionan como diana una o más de estas cinasas deben presentar actividad biológica útil. Por consiguiente, compuestos que son inhibidores de mTOR y/o PI3K tienen el potencial para proporcionar compuestos biológicamente activos adicionales que se esperaría que tuviesen propiedades farmacéuticas útiles, mejoradas en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer, enfermedades inmunitarias e inflamatorias, enfermedades soportadas por neovascularización excesiva y rechazo de trasplante de órganos.

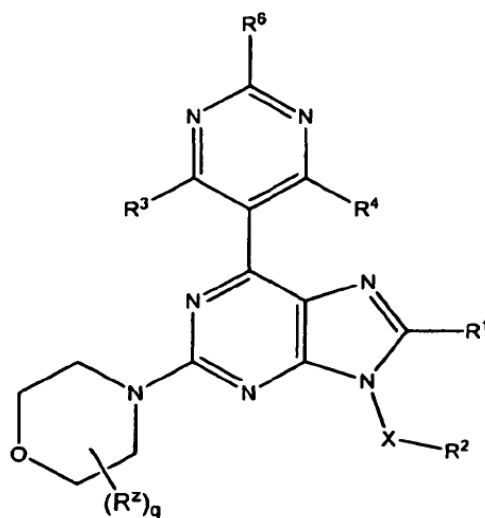
El documento EP 1 277 738 se refiere a compuestos condensados que debido a la naturaleza del anillo cíclico A pueden ser un compuesto de purina. Este documento también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso médico en el tratamiento de estados médicos debido al efecto inhibidor de PI3K. Los compuestos tienen siempre un resto de nitrógeno directamente unido al anillo aromático de 6 miembros y, en circunstancias en las que el anillo aromático es un anillo de pirimidina, el nitrógeno está ubicado en la posición 6 del anillo.

El documento WO 2004/048365 A se refiere a pirimidinas sustituidas con 6-heteroaril-morfolino y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso médico en el tratamiento de determinados tipos de cánceres debido a su efecto sobre PI3 cinasa.

- 5 Puede esperarse que compuestos que inhiben tanto mTOR como PI3K simultáneamente proporcionen actividad antiproliferativa, antiangiogénica y antitumoral potente puesto que estos compuestos actúan en múltiples puntos en la ruta de PI3K/Akt/mTOR. Están investigándose actualmente varios inhibidores de este tipo en un entorno clínico por primera vez (por ejemplo BEZ235, XL765, GDC0941, PX866, SF1126).

10 Sumario

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO₂, CN, NH₂, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alquiloxilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenoiloxilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinoiloxilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquiloxilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquenoiloxilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquenoiloxilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, ariloxilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroariloxilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, SR⁸, SO₃H, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁸, SONR⁸R⁹, SOR⁸, COR⁸, COOH, COOR⁸, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, NR⁸COOR⁹, NR⁸SO₂R⁹, NR⁸CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹ y acilo;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, OH, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, OR⁸, OCOR⁸, CH₂OH, NH₂, NR⁸R⁹, NR⁸COR⁹ y NR⁸SO₂R⁹;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR⁸, OCOR⁸, CH₂OH, NH₂, NR⁸R⁹, NR⁸COR⁹ y NR⁸SO₂R⁹;

cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido; o

R⁸ y R⁹ cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos forman un resto cíclico opcionalmente sustituido;

no siendo parte de la invención, R⁶ también puede seleccionarse del grupo que consiste en OP_g^O, NR⁸P_g^N y N(P_g^N)₂;

P_g^O es un grupo protector para oxígeno; cada P_g^N es independientemente un grupo protector para nitrógeno;

cada R^z se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 y di(alquil C_1-C_6)-aminoalquilo C_1-C_6 ;

q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

X es un grupo de fórmula $(CR^{10}_2)_m$;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

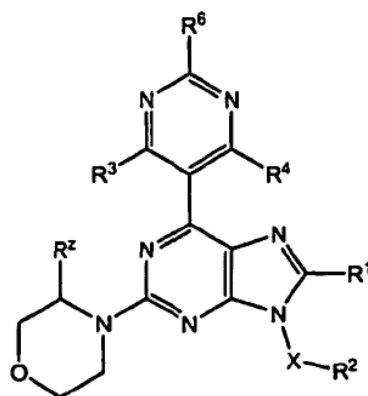
o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o profármaco que no es parte de la invención, de los mismos.

Como con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que tienen una utilidad particular, determinadas realizaciones de variables de los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles en su aplicación de uso final.

En diversas realizaciones, q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4. En algunas realizaciones, q es 4. En algunas realizaciones, q es 3. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 0.

En algunas realizaciones en las que q es distinto de 0, cada R^z puede seleccionarse del grupo que consiste en F, Cl, Br, metilo, trifluorometilo y etilo. El sustituyente R^z puede unirse a la posición 2, 3, 5 ó 6 del anillo de morfolina y en circunstancias en las que hay múltiples sustituyentes R^z cada sustituyente R^z está ubicado independientemente de los otros de manera que cuando hay múltiples sustituyentes R^z entonces dos de los sustituyentes R^z pueden estar ubicados en el mismo carbono en el anillo de morfolina o cada sustituyente puede estar ubicado en un carbono diferente.

En algunas realizaciones, q es 1 y el sustituyente R^z está ubicado en la posición 3 del anillo de morfolina. Esto proporciona compuestos de fórmula (Ia)

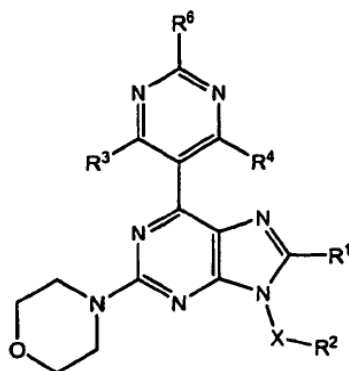


Fórmula (Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco que no es parte de la invención, de los mismos;

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^z y X son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones de los compuestos de la invención, q es 0. Esto proporciona compuestos de fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco que no es parte de la invención, de los mismos;

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y X son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, OR^8 y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^3 es OR^8 en el que R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos R^3 de este tipo incluyen metoxilo, trifluoro-metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, propoxilo y butoxilo. En algunas realizaciones, R^3 es metoxilo.

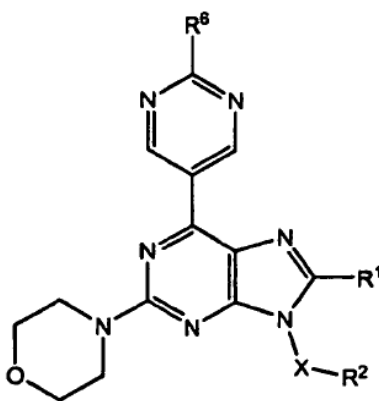
En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos R^3 de este tipo incluyen metilo, trifluoro-metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. En algunas realizaciones, R^3 es metilo.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, metoxilo y metilo. En algunas realizaciones, R^3 es H.

En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, OH y NH_2 . En algunas realizaciones, R^4 es H.

En algunas realizaciones de los compuestos y específicamente los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), R^3 y R^4 son ambos H.

En algunas realizaciones de la invención, $q = 0$, R^3 es H y R^4 es H. Esto proporciona compuestos de fórmula (Ic):



Fórmula (Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco que no es parte de la invención, de los mismos;

en la que R^1 , R^2 , R^6 y X son tal como se definieron anteriormente.

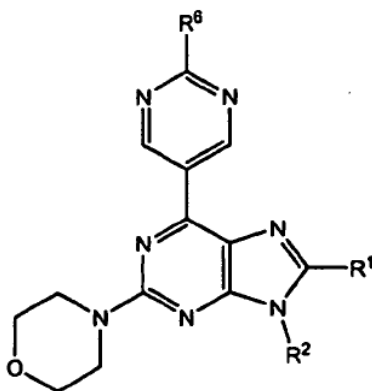
En algunas realizaciones de los compuestos que contienen el grupo R^8 , R^8 se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^8 es metilo. En algunas realizaciones, R^8 es H.

En algunas realizaciones de los compuestos que contienen el grupo R^9 , R^9 se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 . En

algunas realizaciones, R^9 es metilo. En algunas realizaciones, R^9 es H.

Tal como se estableció anteriormente, X es un grupo de fórmula $(CR^{10}_2)_m$. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic), m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2. En algunas realizaciones, m es 0 ó 1. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, q = 0, R^3 es H, R^4 es H y m es 0. Esto proporciona compuestos de fórmula (II):

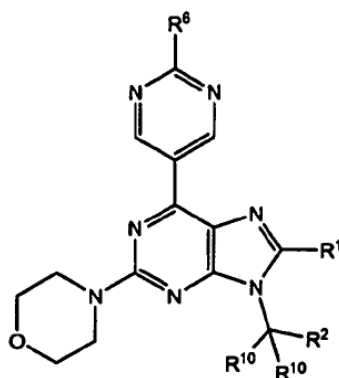


Fórmula (II)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco que no es parte de la invención, de los mismos;

en la que R^1 , R^2 y R^6 son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones, q = 0, R^3 es H, R^4 es H y m es 1. Esto proporciona compuestos de fórmula (III):



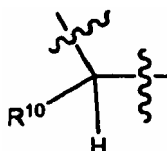
Fórmula (III)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco que no es parte de la invención, de los mismos;

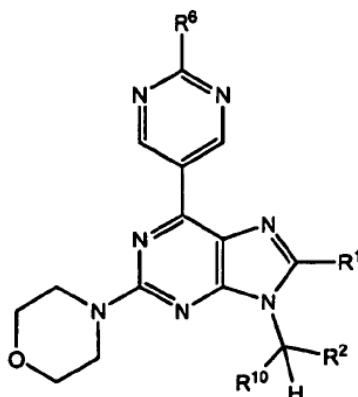
en la que R^1 , R^2 , R^6 y R^{10} son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (III), cada R^{10} es H. En algunas realizaciones, cada R^{10} es independientemente un alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, un R^{10} es H y el otro es CH_3 . En algunas realizaciones, un R^{10} es H y el otro R^{10} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (III), m es 1, un R^{10} es H y X es un grupo de fórmula:



En algunas realizaciones de la invención, R^3 y R^4 son H, m es 1, q es 0 y un R^{10} es H. Esto proporciona compuestos de fórmula (IV):



Fórmula (IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco que no es parte de la invención, de los mismos,

en la que R^1 , R^2 , R^6 y R^{10} son tal como se definieron anteriormente.

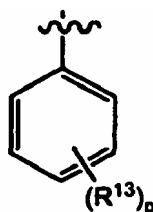
En algunas realizaciones de los compuestos que contienen R^{10} y específicamente compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III) y (IV), R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo C_1 - C_6 , hidroxialquilo C_1 - C_6 y alquilo C_1 - C_6 . En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo.

En algunas realizaciones de los compuestos de la invención y específicamente los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III) y (IV), R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, Br, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 3,3-dimetilpropilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo y hexilo. En algunas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo. En algunas realizaciones, R^1 es H. En algunas realizaciones, R^1 es metilo. En algunas realizaciones, R^1 es etilo. En algunas realizaciones, R^1 es Br.

En algunas realizaciones de los compuestos de la invención y específicamente los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III) y (IV), R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, NH_2 y NR^8R^9 en el que R^8 y R^9 son tal como se definieron anteriormente. En algunas realizaciones, R^6 es NH_2 .

En algunas realizaciones de los compuestos de la invención y específicamente los compuestos de (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III) y (IV), R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, ciano, alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6 - C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1 - C_{18} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^2 es un arilo C_6 - C_{18} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de R^2 , el arilo C_6 - C_{18} opcionalmente sustituido es un grupo de fórmula:



en la que:

p es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

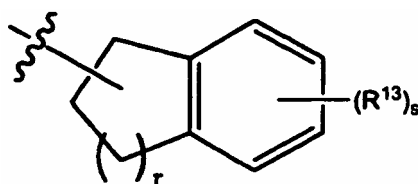
cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO_2 , CN, NH_2 , alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2 - C_1 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6 - C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1 - C_{18} opcionalmente sustituido, alquiloxilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido,

alqueniloxilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquiniloxilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquiloxilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueniloxilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, ariloxilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroariloxilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, SR⁸, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂R⁸, SONH₂, SOR⁸, COR⁸, COOH, COOR⁸, CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, NR⁸COOR⁹, NR⁸SO₂R⁹, NR⁸CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹ y acilo;

en los que R⁸ y R⁹ son tal como se definieron anteriormente.

El grupo fenilo puede estar no sustituido o puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos sustituyentes adecuados. Si el grupo fenilo está sustituido, entonces puede haber 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos sustituyentes. En algunas realizaciones, p es 0, 1 ó 2. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2.

En algunas realizaciones de R², el arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido es un grupo de fórmula:



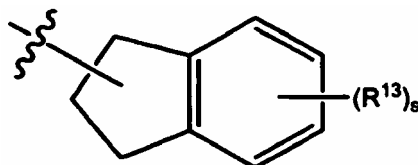
en la que:

R¹³ es tal como se definió anteriormente;

s es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

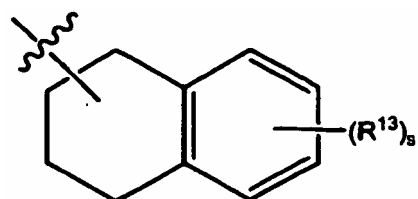
r es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2 y 3.

En algunas realizaciones, r es 1 y el arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido es un grupo de fórmula:



en la que R¹³ y s son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones, r es 2 y el arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido es un grupo de fórmula:

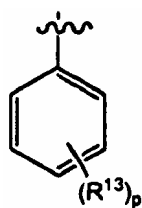


en la que R¹³ y s son tal como se definieron anteriormente.

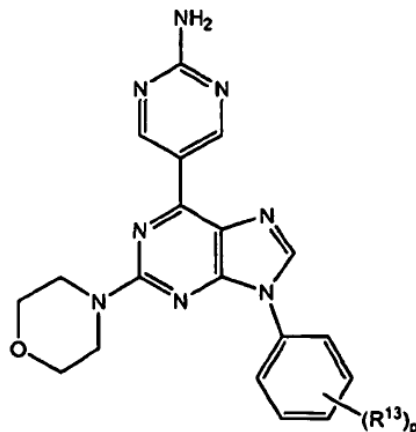
En algunas realizaciones, s se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2. En algunas realizaciones, s es 1. En algunas realizaciones, s es 1. En algunas realizaciones, s es 2.

Cada sustituyente R¹³ puede seleccionarse de cualquier sustituyente adecuado. En algunas realizaciones, cada R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, CN, OCF₃, CO₂CH₃, NO₂, NH₂, NHCOCH₃, NHSO₂CH₃, NHCH₂CH₃ y CF₃.

En algunas realizaciones, R¹ es H, R³ es H, R⁴ es H, R⁶ es NH₂, X es (CH₂)_m en el que m es 0 y R² es un grupo de fórmula:



Esto proporciona compuestos de fórmula (V):

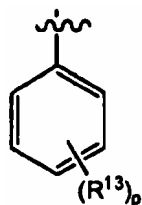


Fórmula (V)

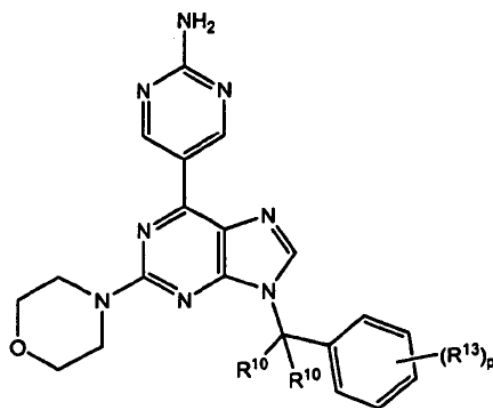
o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco que no es parte de la invención, de los mismos;

en la que R^{13} y p son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones, R^1 es H, R^3 es H, R^4 es H, R^6 es NH_2 , X es $(CH_2)_m$ en el que m es 1 y R^2 es un grupo de fórmula:



Esto proporciona compuestos de fórmula (Va):



Fórmula (Va)

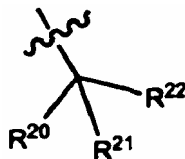
o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco que no es parte de la invención, de los mismos;

en la que R^{13} , R^{10} y p son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III) y (IV), R^2 se selecciona del grupo que consiste en ciano, alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido y heteroalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III) y (IV), R^2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III) y (IV), R^2 es un grupo metilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, Cl, Br, F, OH, NO_2 , CN, NH_2 , alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6 - C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1 - C_{18} opcionalmente sustituido; o dos cualquiera o más de R^{20} , R^{21} y R^{22} cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto cíclico.

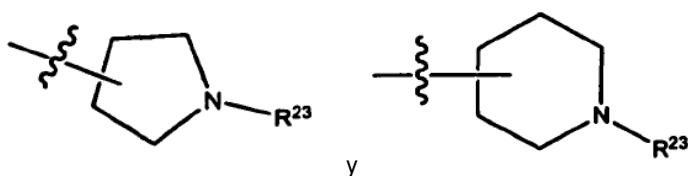
En algunas realizaciones, cada R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, Cl, Br, F, OH, NO_2 , CN, NH_2 , metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, 4-etilaminobutilo, 5-etilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo y 5-dietilaminopentilo.

En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^2 es heterocicloalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido, pirrolidin-2-ilo opcionalmente sustituido, pirrolidin-3-ilo opcionalmente sustituido, dioxolan-2-ilo opcionalmente sustituido, dioxolan-3-ilo opcionalmente sustituido, tetrahydrofuran-2-ilo opcionalmente sustituido, tetrahydrofuran-3-ilo opcionalmente sustituido, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido, piperidin-2-ilo opcionalmente sustituido, piperidin-3-ilo opcionalmente sustituido, piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido, morfolin-2-ilo opcionalmente sustituido, morfolin-3-ilo opcionalmente sustituido, 1,4-dioxolan-2-ilo opcionalmente sustituido, tiomorfolin-2-ilo opcionalmente sustituido, tiomorfolin-3-ilo opcionalmente sustituido, tiomorfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido y piperazin-2-ilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:

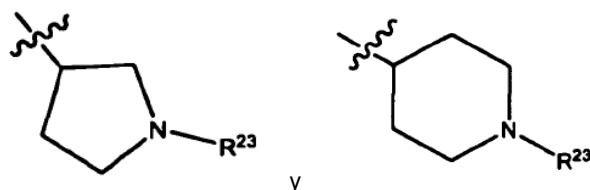


en los que R^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6 - C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1 - C_{18} opcionalmente sustituido, alquiloxilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, alqueniloxilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquiniloxilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquiloxilo C_2 - C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueniloxilo

C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, ariloxilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroariloxilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, SO₂NR²⁴R²⁵, SOR²⁴, SO₂R²⁴, SONR²⁴R²⁵, SOR²⁴, COR²⁴, COOH, COOR²⁴ y CONR²⁴R²⁵;

5 cada R²⁴ y R²⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:



15 en los que R²³ es tal como se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, R²³ se selecciona del grupo que consiste en H, COR²⁴ y COOR²⁴.

20 En algunas realizaciones, R²⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R²⁴ es alquilo C₁-C₆.

25 En algunas realizaciones, R² es un grupo heteroalquilo C₂-C₁ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo heteroalquilo C₂-C₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ y di(alquil C₁-C₆)-aminoalquilo C₁-C₆. Los ejemplos de posibles valores de R² como heteroalquilo C₂-C₁₂ incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, 4-etilaminobutilo, 5-etilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo y 5-dietilaminopentilo.

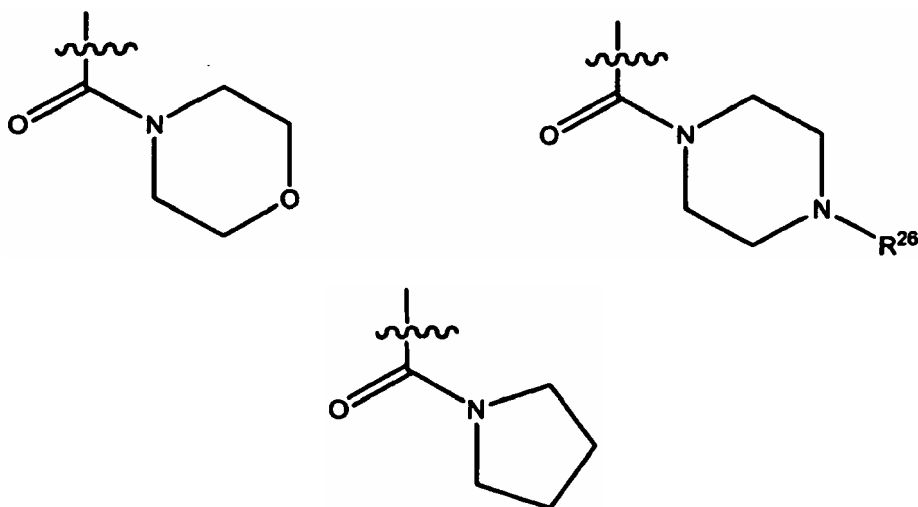
35 En algunas realizaciones, R² es COOR⁸ en el que R⁸ es tal como se definió anteriormente. En algunas realizaciones, R² es COOR⁸ y R⁸ es alquilo C₁-C₁₂. Los ejemplos de grupos de este tipo incluyen COOCH₃, COOCH₂CH₃ y similares.

40 En algunas realizaciones, R² es CONR⁸R⁹ en el que cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, o

45 R⁸ y R⁹ cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos forman un resto cíclico opcionalmente sustituido;

50 En algunas realizaciones, cuando R² es CONR⁸R⁹ entonces R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ y arilo C₁-C₁₈. Los ejemplos de grupos R² de este tipo incluyen CONHCH(CH₃)₂, CONH-ciclopropilo y CONH-fenilo.

En algunas realizaciones, cuando R² es CONR⁸R⁹ entonces R⁸ y R⁹ cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos forman un resto cíclico. Los ejemplos de grupos R² de este tipo incluyen:



5 en los que R^{26} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, alquiloxilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueniloxilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquiniloxilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquiloxilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueniloxilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, ariloxilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroariloxilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, H, $SO_2NR^{27}R^{28}$, SO_2R^{27} , $SONR^{27}R^{28}$, SOR^{27} , COR^{27} , $COOH$, $COOR^{27}$ y $CONR^{27}R^{28}$;

10 cada R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, propilo, 3,3-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 3-metilciclopentilo, ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, ciano, metoximetilo, butoximetilo, t-butoximetilo y tetrahidrofuran-3-ilo.

20 Muchas, si no todas, las variables comentadas anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidas. Si la variable está opcionalmente sustituida, entonces en algunas realizaciones cada sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxilo, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalqueniloxilo, ariloxilo, fenoxilo, benciloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, $-C(=O)OH$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $C(=O)NR^aR^b$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NR^b)NR^bR^c$, NR^aR^b , $NR^aC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)OR^b$, $NR^aC(=O)NR^bR^c$, $NR^aC(=NR^b)NR^bR^c$, $NR^aSO_2R^b$, $-SR^a$, $SO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $OC(=O)NR^aR^b$, $OC(=O)R^a$ y acilo,

25 en los que R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , heteroalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquenilo C_3-C_{12} , heterocicloalquilo C_1-C_{12} , heterocicloalquenilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{18} , heteroarilo C_1-C_{18} y acilo, o dos cualquiera o más de R^a , R^b , R^c y R^d , cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclicos con de 3 a 12 átomos de anillo.

30 Alternativamente, dos sustituyentes adyacentes; opcionales, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un resto cíclico tal como un resto cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido o un resto heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Br, =O, =S, -CN, -NO₂, alquilo, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxilo, alcoxialquilo, benciloxilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -C(O)OR^a, COOH, SH y acilo.

En algunas realizaciones, cada sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: F, Br, Cl, =O, =S, -CN metilo, trifluoro-metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH₂, -NO₂, fenoxilo, hidroxilo, metoxilo, trifluoro-metoxilo, etoxilo y metilendioxilo.

Además de compuestos de fórmula I, las realizaciones dadas a conocer también se refieren a sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos de tales compuestos, y a sales farmacéuticamente aceptables de tales metabolitos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de inhibición de una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención, incluyendo el método exponer la proteína cinasa o un fragmento o complejo de la misma o un equivalente funcional de la misma y/o cofactor(es) de la misma a una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden actuar directa y únicamente sobre la molécula de cinasa o un complejo o fragmento de la misma inhibiendo la actividad biológica. Sin embargo, se entiende que los compuestos pueden actuar también al menos parcialmente sobre cofactores que participan en el proceso de fosforilación. Los cofactores de cinasas conocidos incluyen especies iónicas (tales como zinc y calcio), lípidos (tales como fosfatidilserina) y diacilgliceroles.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o complejo de la misma es una proteína cinasa mTOR o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la serina/treonina proteína cinasa es mTORC1 o un fragmento o complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o un equivalente funcional de la misma.

En una realización del método, la exposición de la una o más proteína cinasa(s) al compuesto incluye administrar el compuesto a un mamífero que contiene la una o más proteína cinasa(s).

En un aspecto adicional incluso, la invención proporciona un compuesto de la invención para el uso para inhibir una o más proteínas cinasa(s) seleccionada(s) del grupo que consiste en una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o complejo de la misma es una proteína cinasa mTOR o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la serina/treonina proteína cinasa es mTORC1 o un fragmento o complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención.

En un aspecto adicional incluso, la invención proporciona compuestos de la invención usados en un método de tratamiento o prevención de un estado en un mamífero en el que la inhibición de una o más proteína cinasa(s) seleccionada(s) del grupo que consiste en una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología del estado, incluyendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o complejo de la misma es una proteína cinasa mTOR o un fragmento de la misma, o un equivalente funcional de la misma o complejo de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la serina/treonina proteína cinasa es mTORC1 o un fragmento o complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma que no es parte de la invención o un equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención.

En algunas realizaciones el estado es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer hematológico tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia verdadera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, síndromes mielodisplásicos, trastorno de células plasmáticas, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma y estados hiperproliferativos tales como psoriasis y reestenosis; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal y de la vulva, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de la vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias tal como cáncer de próstata, cáncer de riñón y renal; cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de la uretra, cáncer de pene; cáncer de piel tal como melanoma; tumor cerebral tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependimoma, gliomas del tronco encefálico, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma laríngeo; cáncer de las vías respiratorias tal como carcinoma de pulmón (NSCLC y SCLC), mesotelioma; enfermedad ocular tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelética; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide. En otras realizaciones, pueden usarse compuestos de esta invención para tratar estados precancerosos o hiperplasia incluyendo poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia del cuello uterino, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis actínica y solar, queratosis seborreica y queratoacantoma.

En algunas realizaciones, el estado es una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria o una enfermedad soportada por neovascularización excesiva. Las enfermedades a las que se les ha atribuido algún grado de etiología autoinmunitaria, o que implican respuestas de neovascularización e inflamatorias patológicas, incluyen las siguientes: encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, agranulocitosis, asma alérgica, encefalomiелitis alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, alopecia senil, aneritropiasia, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de aortitis, anemia aplásica, dermatitis atópica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Basedow, enfermedad de Behcet, asma bronquial, síndrome de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Cogan, córnea cónica, leucoma corneal, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, enfermedad de Crohn, eosinofilia cutánea, linfoma de células T cutáneo, eritema multiforme por dermatitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, síndrome de Dressler, distrofia epitelial de la córnea, dermatitis eccematosa, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, epidermolisis ampollosa, síndrome de Evans, alveolitis fibrosante, pénfigo gestacional, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, síndrome hemolítico urético, queratitis herpética, ictiosis vulgar, neumonía intersticial idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Kawasaki, queratitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Lambert-Eaton, leucodermia vulgar, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de Lyme, enfermedad de IgA lineal, degeneración macular, anemia megaloblástica, enfermedad de Meniere, úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, miositis múltiple, esclerosis múltiple, miastenia grave, enterocolitis necrotizante, neuromielitis óptica, pénfigo ocular, síndrome opsoclono-mioclono, tiroiditis de Ord, hemoglobinuria nocturna paroxística, síndrome de Parsonage-Turner, pénfigo, periodontitis, anemia perniciosa, alergias al polen, síndrome autoinmunitario poliglandular, uveítis posterior, cirrosis biliar primaria, proctitis, colitis pseudomembranosa, psoriasis, enfisema pulmonar, piodermia, síndrome de

Reiter, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleritis, síndrome de Sezary, síndrome de Sjogren, endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Tolosa-Hunt, diabetes mellitus tipo I, colitis ulcerosa, urticaria, conjuntivitis primaveral, vitiligo, síndrome de Vogy-Koyanagi-Harada y granulomatosis de Wegener.

5 En un aspecto adicional incluso, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar un estado en un animal en el que la inhibición de una o más proteína cinasa(s) seleccionada(s) del grupo que consiste en una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención y una PI3 cinasa o un fragmento o un
10 complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología del estado.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o un N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco que no es parte de la invención, del mismo para el uso en el tratamiento de un estado en el que la inhibición de una o más proteína cinasa(s) seleccionada(s) del grupo que consiste en una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología del estado.

20 En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma es una proteína cinasa mTOR o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la serina/treonina proteína cinasa es mTORC1 o un fragmento o complejo de la
25 misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención. En algunas realizaciones, la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma o equivalente funcional de la misma que no es parte de la invención.
30

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención usado en un método de prevención o tratamiento de un estado proliferativo en un sujeto, incluyendo el método la administración de una
35 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar un estado proliferativo en un sujeto.

40 En algunas realizaciones, el estado es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer hematológico tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia verdadera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, síndromes mielodisplásicos, trastorno de células plasmáticas, leucemia de
45 células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal y de la vulva, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de la vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias tal como cáncer de próstata, cáncer de riñón y renal; cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de la uretra, cáncer de pene; cáncer de piel tal como melanoma; tumor cerebral tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependimoma, gliomas del tronco encefálico, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma laríngeo; cáncer de las vías respiratorias tal como carcinoma de pulmón (NSCLC y SCLC), mesotelioma; enfermedad ocular tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelética; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide.
50

55 Estas y otras características de las presentes enseñanzas se exponen en el presente documento.

Descripción detallada

60 En esta memoria descriptiva, se usan varios términos que conoce bien un experto. No obstante, con fines de claridad, se definirán varios términos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "no sustituido" significa que no hay ningún sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

65 El término "opcionalmente sustituido" tal como se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva indica que el grupo

puede estar o no sustituido adicionalmente o condensado (de modo que se forma un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes distintos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxilo, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalqueniloxilo, ariloxilo, fenoxilo, benciloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilaminoalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C(=O)NR^aR^b, C(=NOH)R^a, C(=NR^a)NR^bR^c, NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, NR^aC(=O)OR^b, NR^aC(=O)NR^bR^c, NR^aC(=NR^b)NR^cR^d, NR^aSO₂R^b, -SR^a, SO₂NR^aR^b, -OR^a, OC(=O)NR^aR^b, OC(=O)R^a y acilo,

en los que R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, heteroalquilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo C₂-C₁₂, heterocicloalquenilo C₂-C₁₂, arilo C₆-C₁₈, heteroarilo C₁-C₁₈ y acilo, o dos cualquiera o más de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclicos con de 3 a 12 átomos de anillo.

En algunas realizaciones, cada sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alquiloxilo, alquiloxialquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalqueniloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, -COOH, -SH y acilo.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂ y CN.

En las definiciones de varios sustituyentes a continuación se establece que “el grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente”. Esto pretende significar que el uso del término pretende abarcar la situación en la que el grupo es un ligador entre otras dos partes de la molécula así como cuando es un resto terminal. Usando el término alquilo como ejemplo, algunas publicaciones usarían el término “alquileo” para un grupo puente y por tanto en estas otras publicaciones hay una distinción entre los términos “alquilo” (grupo terminal) y “alquileo” (grupo puente). En la presente solicitud, no se hace tal distinción y la mayoría de los grupos pueden ser o bien un grupo puente o bien un grupo terminal.

“Acilo” significa un grupo R-C(=O)- en el que el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo tal como se define en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

“Acilamino” significa un grupo R-C(=O)-NH- en el que el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es a grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

“Alquenilo” como grupo o parte de un grupo indica un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene preferiblemente 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-10 átomos de carbono, lo más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación alrededor de cada uno es independientemente E o Z. Los grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

“Alqueniloxilo” se refiere a un grupo alquenil-O- en el que alquenilo es tal como se define en el presente documento. Grupos alqueniloxilo preferidos son grupos alqueniloxilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

“Alquilo” como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo C₁-C₁₂, más preferiblemente un alquilo C₁-C₁₀, lo más preferiblemente C₁-C₆ a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de sustituyentes de alquilo C₁-C₆ lineal y ramificado incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo

punte.

- 5 “Alquilamino” incluye tanto monoalquilamino como dialquilamino, a menos que se especifique. “Monoalquilamino” significa un grupo alquil-NH-, en el que alquilo es tal como se define en el presente documento. “Dialquilamino” significa un grupo (alquil)₂N-, en el que cada alquilo puede ser igual o diferente y son cada uno tal como se define en el presente documento para alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal, se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.
- 10 “Alquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo de fórmula (alquil)_x(H)_yNC(=O) en la que alquilo es tal como se define en el presente documento, x es 1 ó 2 y la suma de X+Y = 2. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.
- 15 “Alquiloxilo” se refiere a un grupo alquil-O- en el que alquilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el alquiloxilo es un alquiloxilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxilo y etoxilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 20 “Alquiloxialquilo” se refiere a un grupo alquiloxi-alquil- en el que los restos alquiloxilo y alquilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquilo.
- 25 “Alquiloxiarilo” se refiere a un grupo alquiloxi-aril- en el que los restos alquiloxilo y arilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo arilo.
- 30 “Alquiloxicarbonilo” se refiere a un grupo alquil-O-C(=O)- en el que alquilo es tal como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.
- 35 “Alquiloxicicloalquilo” se refiere a un grupo alquiloxi-cicloalquil- en el que los restos alquiloxilo y cicloalquilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo cicloalquilo.
- 40 “Alquiloxiheteroarilo” se refiere a un grupo alquiloxi-heteroaril- en el que los restos alquiloxilo y heteroarilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo heteroarilo.
- 45 “Alquiloxiheterocicloalquilo” se refiere a un grupo alquiloxi-heterocicloalquil- en el que los restos alquiloxilo y heterocicloalquilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo heterocicloalquilo.
- 50 “Alquilsulfínilo” significa un grupo alquil-S(=O)- en el que alquilo es tal como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los grupos alquilsulfínilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfínilo y etilsulfínilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de azufre.
- 55 “Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo alquil-S(=O)₂- en el que alquilo es tal como se definió anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilsulfonilo y etilsulfonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de azufre.
- 60 “Alquinilo” como grupo o parte de un grupo significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene preferiblemente desde 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-10 átomos de carbono, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Las estructuras a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 65 “Alquiniloxilo” se refiere a un grupo alquinil-O- en el que alquinilo es tal como se define en el presente documento. Grupos alquiniloxilo preferidos son grupos alquiniloxilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.
- “Aminoalquilo” significa un grupo NH₂-alquil- en el que el grupo alquilo es tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

“Aminosulfonilo” significa un grupo $\text{NH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

“Arilo” como grupo o parte de un grupo indica (i) un grupo aromático monocíclico o policíclico condensado opcionalmente sustituido (estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos carbono) que tiene preferiblemente desde 5 hasta 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, y similares; (ii) un resto carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un grupo fenilo y uno cicloalquilo C_{5-7} o cicloalquenilo C_{5-7} se condensan entre sí formando una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Normalmente, un grupo arilo es un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{18}$.

“Aralalquenilo” significa un grupo aril-alquenil- en el que el arilo y alquenilo son tal como se define en el presente documento. Los grupos arilalquenilo a modo de ejemplo incluyen fenilalilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

“Aralalquilo” significa un grupo aril-alquil- en el que los restos arilo y alquilo son tal como se define en el presente documento. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C_{1-5} . Los grupos arilalquilo a modo de ejemplo incluyen bencilo, fenetilo, 1-naftalenmetilo y 2-naftalenmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

“Aralalquioxilo” se refiere a un grupo aril-alquil-O- en el que el alquilo y arilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

“Arlamino” incluye tanto mono-arilamino como di-arilamino a menos que se especifique. Mono-arilamino significa un grupo de fórmula aril-NH- , en el que arilo es tal como se define en el presente documento, di-arilamino significa un grupo de fórmula $(\text{aril})_2\text{N-}$ en el que cada arilo puede ser igual o diferente y son cada uno tal como se define en el presente documento para arilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

“Arlheteroalquilo” significa un grupo aril-heteroalquil- en el que los restos arilo y heteroalquilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

“Arlloxilo” se refiere a un grupo aril-O- en el que el arilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el ariloxilo es un grupo ariloxilo $\text{C}_6\text{-C}_{18}$, más preferiblemente un ariloxilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

“Arlsulfonilo” significa un grupo $\text{aril-S(=O)}_2\text{-}$ en el que el grupo arilo es tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

Un “enlace” es una unión entre átomos en un compuesto o una molécula. El enlace puede ser un enlace sencillo, un doble enlace o un triple enlace.

“Cicloalquenilo” significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene preferiblemente desde 5-10 átomos de carbono por anillo. Los anillos de cicloalquenilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. El grupo cicloalquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. Un grupo cicloalquenilo es normalmente un grupo alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

“Cicloalquilo” se refiere a un carbociclo monocíclico o policíclico condensado o espiro saturado que contiene preferiblemente desde 3 hasta 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistema monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina y sistemas policíclicos tales como adamantano. Un grupo cicloalquilo es normalmente un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

“Cicloalquilalquilo” significa un grupo cicloalquil-alquil- en el que los restos cicloalquilo y alquilo son tal como se define en el presente documento. Los grupos monocicloalquilalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

“Cicloalquilalquenilo” significa un grupo cicloalquil-alquenil- en el que los restos cicloalquilo y alquenilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

“Cicloalquilheteroalquilo” significa un grupo cicloalquil-heteroalquil- en el que los restos cicloalquilo y heteroalquilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

“Cicloalquiloxilo” se refiere a un grupo cicloalquil-O- en el que cicloalquilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el cicloalquiloxilo es un cicloalquiloxilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropanoxilo y ciclobutanoxilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

“Cicloalqueniloxilo” se refiere a un grupo cicloalquenil-O- en el que el cicloalquenilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el cicloalqueniloxilo es un cicloalqueniloxilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como se define en el presente documento en el que uno o más los átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo haloalquilo tiene normalmente la fórmula C_nH_(2n+1-m)X_m en la que cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I. En grupos de este tipo, n es normalmente de desde 1 hasta 10, más preferiblemente desde 1 hasta 6, lo más preferiblemente de 1 a 3. m es normalmente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 3. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

“Haloalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo tal como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I.

“Haloalquinilo” se refiere a un grupo alquinilo tal como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I.

“Halógeno” representa cloro, flúor, bromo o yodo.

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene preferiblemente desde 2 hasta 12 carbonos, más preferiblemente de 2 a 6 carbonos en la cadena, en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente por un grupo heteroaromático seleccionado de S, O, P y NR' en el que R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido. Los heteroalquilos a modo de ejemplo incluyen alquil éteres, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas, sulfuros de alquilo, y similares. Los ejemplos de heteroalquilo también incluyen hidroxialquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ y di(alquil C₁-C₆)-aminoalquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

“Heteroalquiloxilo” se refiere a un grupo heteroalquil-O- en el que heteroalquilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el heteroalquiloxilo es un heteroalquiloxilo C₂-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

“Heteroarilo” o bien solo o bien parte de un grupo se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferiblemente un anillo aromático de 5 ó 6 miembros) que tiene uno o más heteroátomos como átomos de anillo en el anillo aromático siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isooxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolinilo, 1-, 2- o 3-indolilo y 2- o 3-tienilo. Un grupo heteroarilo es normalmente un grupo heteroarilo C₁-C₁₈. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

“Heteroarilalquilo” significa un grupo heteroaril-alquil en el que los restos heteroarilo y alquilo son tal como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquilo a modo de ejemplo incluyen piridilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

“Heteroarilalquenilo” significa un grupo heteroaril-alquenil- en el que los restos heteroarilo y alquenilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

“Heteroarilheteroalquilo” significa un grupo heteroaril-heteroalquil- en el que los restos heteroarilo y heteroalquilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

5 “Heteroariloxilo” se refiere a un grupo heteroaril-O- en el que el heteroarilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el heteroariloxilo es un grupo heteroariloxilo C_1-C_{18} . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

10 “Heterocíclico” se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno como átomo de anillo. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo.

15 “Heterocicloalquenilo” se refiere a un grupo heterocicloalquilo tal como se define en el presente documento pero que contiene al menos un doble enlace. Un grupo heterocicloalquenilo es normalmente un grupo heterocicloalquenilo C_2-C_{12} . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

20 “Heterocicloalquilo” se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, oxígeno, preferiblemente desde 1 hasta 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo tiene preferiblemente desde 3 hasta 10 miembros, más preferiblemente de 4 a 7 miembros. Los ejemplos de sustituyentes de heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofurano, piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, y 1,4-oxatiapano. Un grupo heterocicloalquilo es normalmente un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12} . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

30 “Heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquil- en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son tal como se define en el presente documento. Los grupos heterocicloalquilalquilo a modo de ejemplo incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuril)metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

35 “Heterocicloalquilalquenilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquenil- en el que los restos heterocicloalquilo y alquenilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

40 “Heterocicloalquilheteroalquilo” significa un grupo heterocicloalquil-heteroalquil- en el que los restos heterocicloalquilo y heteroalquilo son tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

45 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-O- en el que el heterocicloalquilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo C_1-C_6 . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

50 “Heterocicloalquenilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-O- en el que el heterocicloalquenilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el heterocicloalquenilo es un grupo heterocicloalquenilo C_1-C_6 . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

55 “Hidroalquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por un grupo OH. Un grupo hidroalquilo tiene normalmente la fórmula $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$. En grupos de este tipo, n es normalmente de desde 1 hasta 10, más preferiblemente desde 1 hasta 6, lo más preferiblemente de 1 a 3. x es normalmente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 3.

60 “Alquilo inferior” como grupo significa a menos que se especifique lo contrario un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, más preferiblemente de 1 a 4 carbonos tal como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo o butilo terciario). El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

65 “Sulfinilo” significa un grupo $R-S(=O)-$ en el que el grupo R puede ser grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

“Sulfinilamino” significa un grupo $R-S(=O)-NH-$ en el que el grupo R puede ser grupo OH, alquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

5 “Sulfonilo” significa un grupo $R-S(=O)_2-$ en el que el grupo R puede ser grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo tal como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

10 “Sulfonilamino” significa un grupo $R-S(=O)_2-NH-$. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente. Si el grupo es un grupo terminal se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

Se entiende que se incluyen en la familia de compuestos de fórmula (I) formas isoméricas incluyendo diastereómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos en isómero configuracional “E” o “Z” o una
15 mezcla de isómeros E y Z. Se entiende también que algunas formas isoméricas tales como diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos pueden separarse por métodos físicos y/o químicos y por los expertos en la técnica.

Algunos de los compuestos de las realizaciones dadas a conocer pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos los estereoisómeros
20 individuales, racematos y mezclas de los mismos de este tipo estén dentro del alcance de la materia descrita y reivindicada.

Adicionalmente, la fórmula (I) pretende cubrir, cuando se aplicable, formas solvatadas así como no solvatadas de los
25 compuestos. Por tanto, cada fórmula incluye compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas así como las no hidratadas.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluyen sales de adición de base y sales de adición de ácido
30 farmacéuticamente aceptables. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, heterocíclica carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Puede encontrarse información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en
35 Remington’s Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la técnica entienden que los compuestos, los agentes y las sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

40 “Profármaco” significa un compuesto que experimenta conversión en un compuesto de fórmula (I) dentro de un sistema biológico, habitualmente por medios metabólicos (por ejemplo mediante hidrólisis, reducción u oxidación). Por ejemplo, un profármaco de éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse mediante hidrólisis *in vivo* en la molécula original. Ésteres adecuados de compuestos de fórmula (I) que
45 contienen un grupo hidroxilo son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-β-hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Como otro ejemplo, un profármaco de éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo puede convertirse mediante hidrólisis *in vivo* en la molécula original. (Ejemplos de profármacos de éster son los descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987). De manera similar, un profármaco de acilo de
50 un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo amino puede convertirse mediante hidrólisis *in vivo* en la molécula original (se describen muchos ejemplos de profármacos para estos y otros grupos funcionales, incluyendo aminas, en Prodrugs: Challenges and Rewards (Partes 1 y 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag y J Tilley, Springer, 2007)

55 El término “grupo protector de oxígeno” significa un grupo que puede impedir que el resto oxígeno reaccione durante la derivatización adicional del compuesto protegido y que puede eliminarse fácilmente cuando se desee. En una realización, el grupo protector puede eliminarse en el estado fisiológico por procesos metabólicos naturales. Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen grupos acilo (tales como acetilo), éteres (tales como metoximetil éter (MOM), B-metoxietoximetil éter (MEM), p-metoxibencil éter (PMB), metiltiometil éter, pivaloilo (Piv), tetrahidropirano (THP)), y silil éteres (tales como trimetilsilil (TMS) terc-butil dimetil silil (TBDMS) y triisopropilsilil (TIPS)).

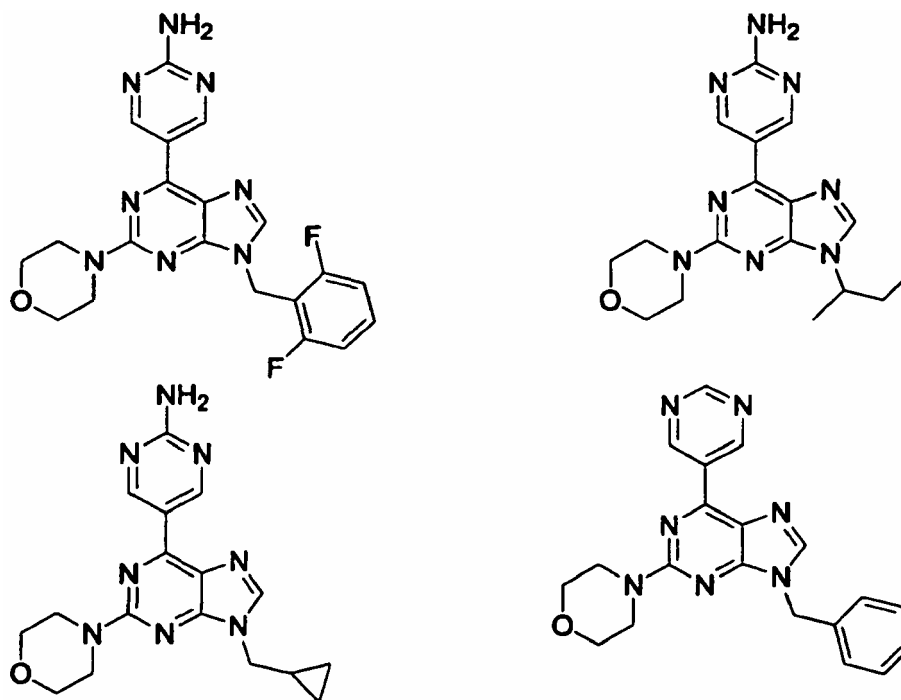
65 El término “grupo protector de nitrógeno” significa un grupo que puede impedir que el resto nitrógeno reaccione durante la derivatización adicional del compuesto protegido y que puede eliminarse fácilmente cuando se desee. En una realización, el grupo protector puede eliminarse en el estado fisiológico por procesos metabólicos naturales. Los

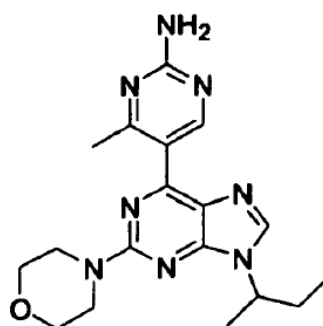
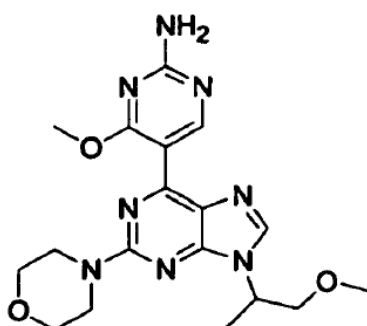
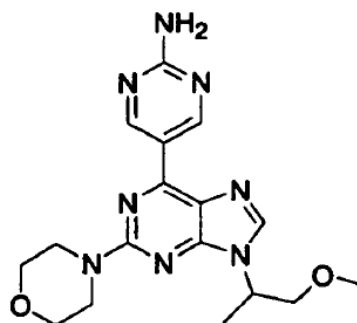
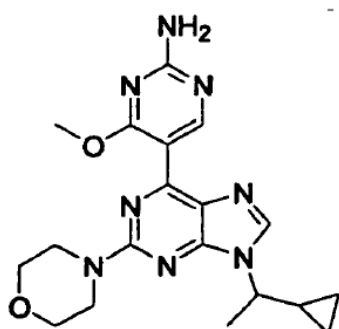
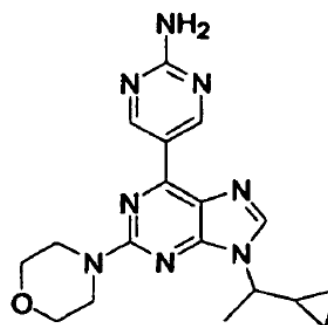
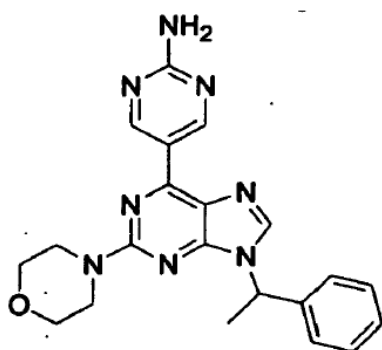
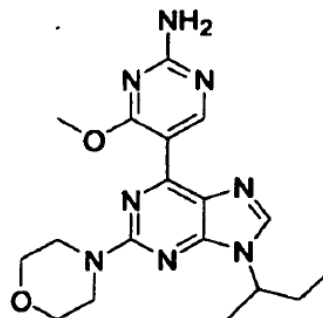
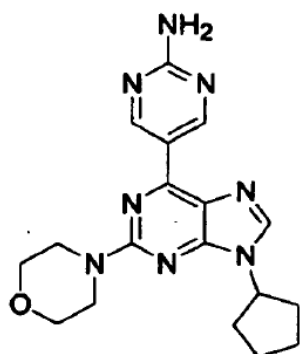
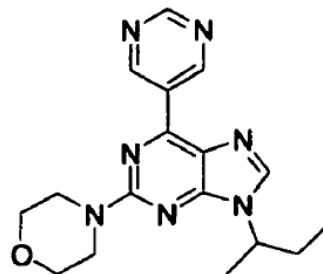
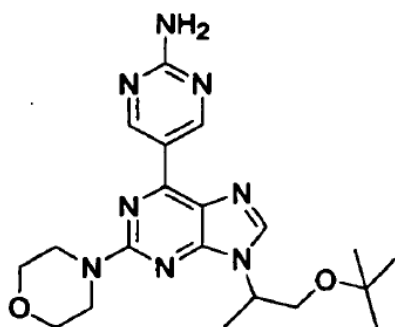
ejemplos de grupos protectores de nitrógeno adecuados que pueden usarse incluyen formilo, tritilo, ftalimido, acetilo, tricloroacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo; grupos bloqueantes de tipo uretano tales como benciloxicarbonilo ("CBz"), 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo ("t-Boc"), 2-(4-xenil)-isopropoxicarbonilo, 1,1-difenilet-1-iloxicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloxicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloxicarbonilo, 2-(p-toluil)-prop-2-iloxicarbonilo, ciclopentanilo-carbonilo, 1-metilciclopentanilo-carbonilo, ciclohexanilo-carbonilo, 1-metilciclohexanilo-carbonilo, 2-metilciclohexanilo-carbonilo, 2-(4-toluisulfono)-etoxicarbonilo, 2-(metilsulfono)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfina)-etoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo ("Fmoc"), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-bencisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(decicloxi)benciloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo y similares; grupo benzoilmetilsulfono, 2-nitrofenilsulfenilo, óxido de difenilfosfina, y similares. El grupo protector de nitrógeno real empleado no es crítico siempre que el grupo de nitrógeno derivatizado sea estable en las condiciones de la(s) reacción/reacciones posterior(es) y pueda eliminarse selectivamente según se requiera sin alterar sustancialmente el resto de la molécula incluyendo cualquier otro grupo protector de nitrógeno. Se encuentran ejemplos adicionales de estos grupos en: Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, segunda edición; Wiley-Interscience: 1991; capítulo 7; McOmie, J. F. W. (ed.), *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973; y Kocienski, P. J., *Protecting Groups*, segunda edición, Theime Medical Pub., 2000.

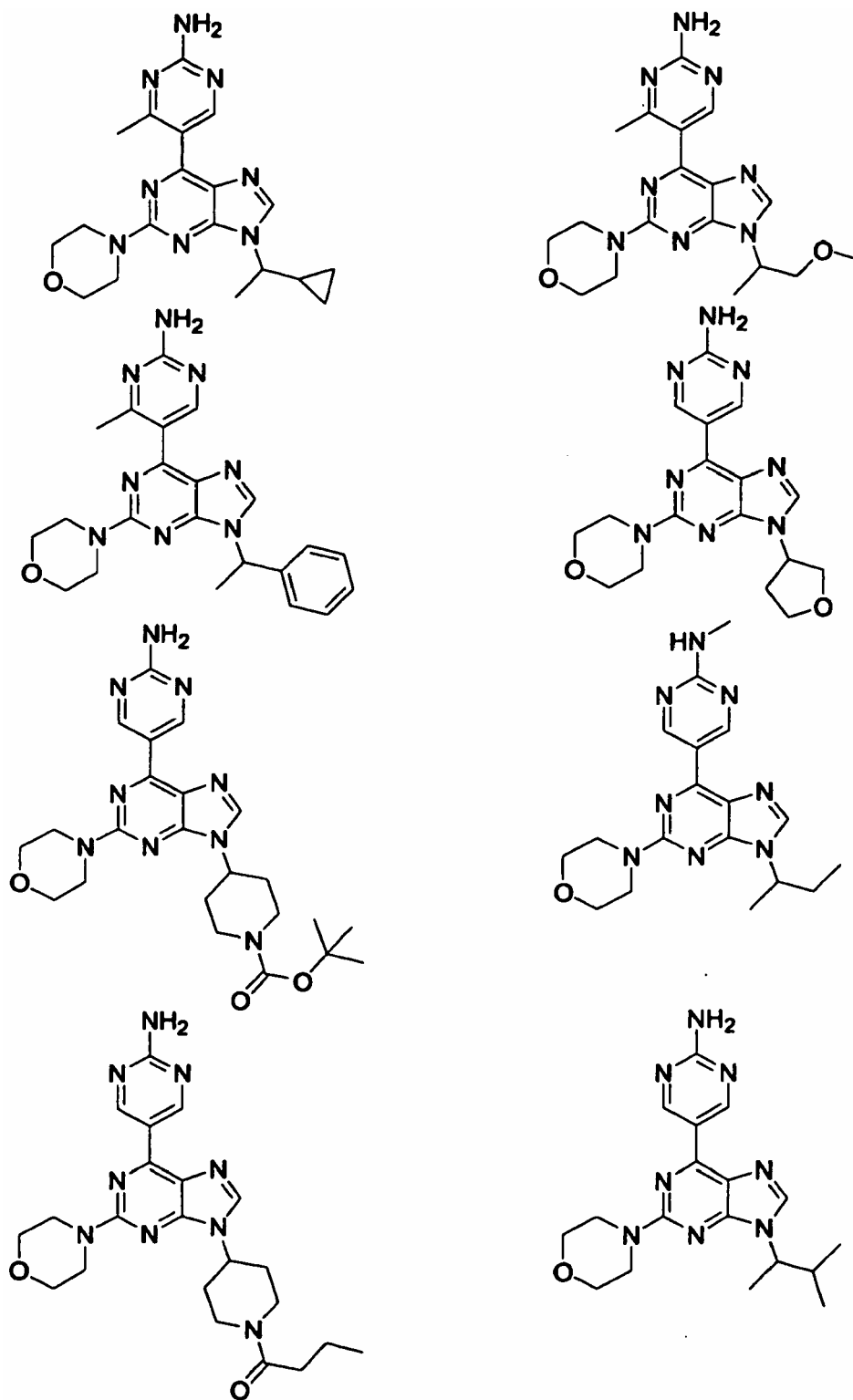
El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para efectuar resultados clínicos beneficiosos o deseados. Puede administrarse una cantidad eficaz en una o más administraciones. Una cantidad eficaz normalmente es suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar la progresión del estado patológico.

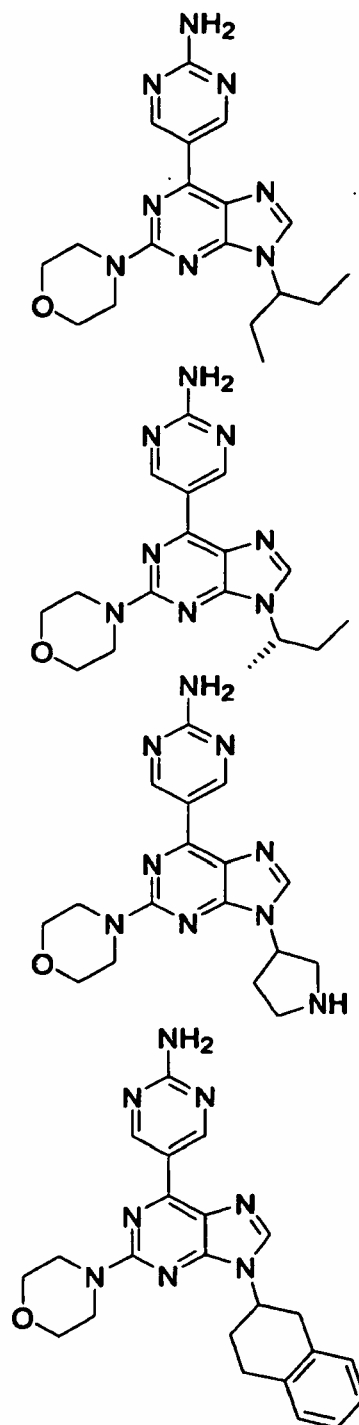
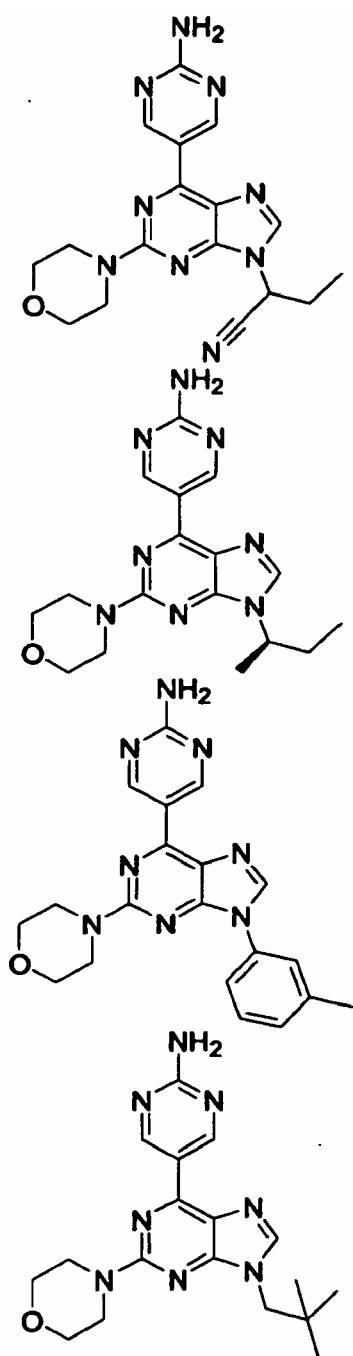
El término "equivalente funcional" pretende incluir variantes de las especies de proteína cinasas específicas descritas en el presente documento. Se entenderá que las cinasas pueden tener isoformas, de manera que mientras que la estructura primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria de una isoforma de cinasa dada es diferente a la cinasa prototípica, la molécula mantiene la actividad biológica como proteína cinasa. Las isoformas pueden surgir de la variación alélica normal dentro de una población e incluyen mutaciones tales como sustitución, delección, adición, truncamiento o duplicación de aminoácidos. También se incluyen dentro del término "equivalente funcional" variantes generadas al nivel de la transcripción. Muchas cinasas (incluyendo JAK2 y CDK2) tienen isoformas que surgen de variación de transcritos. Se sabe también que FLT3 tiene un isoforma que es el resultado del salto de exones. Otros equivalentes funcionales incluyen cinasas que tienen modificación postraducciona alterada tal como glicosilación.

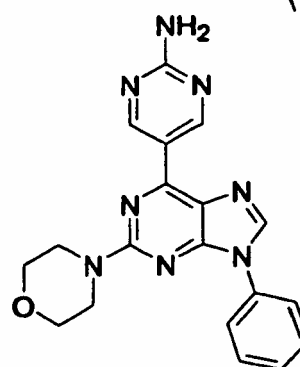
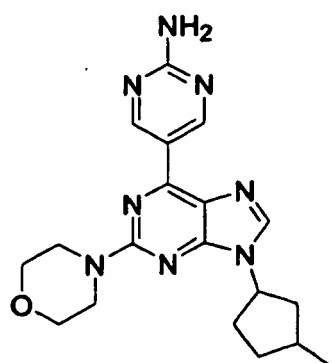
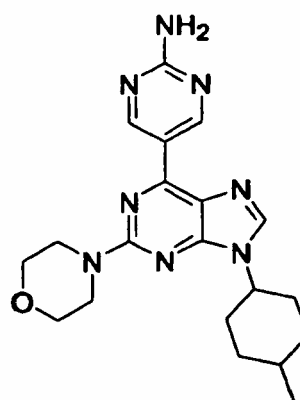
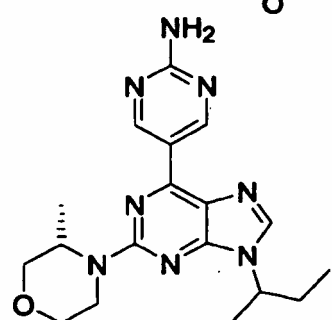
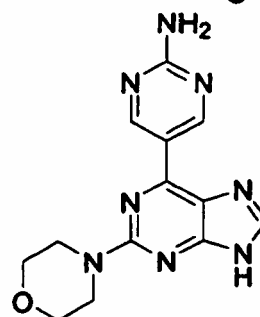
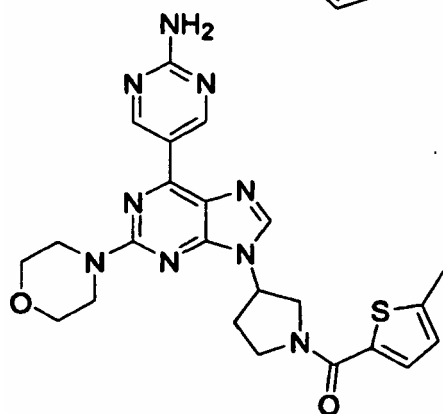
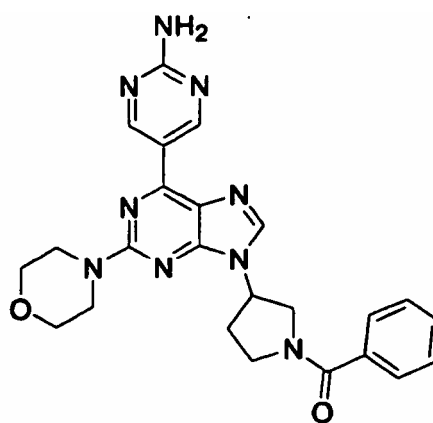
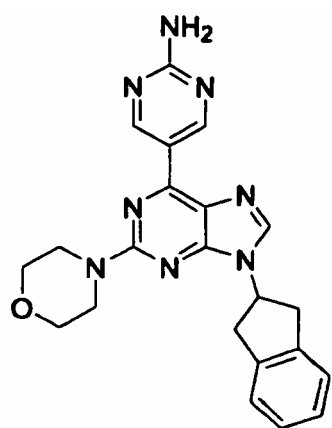
Los compuestos específicos de la invención incluyen los siguientes:

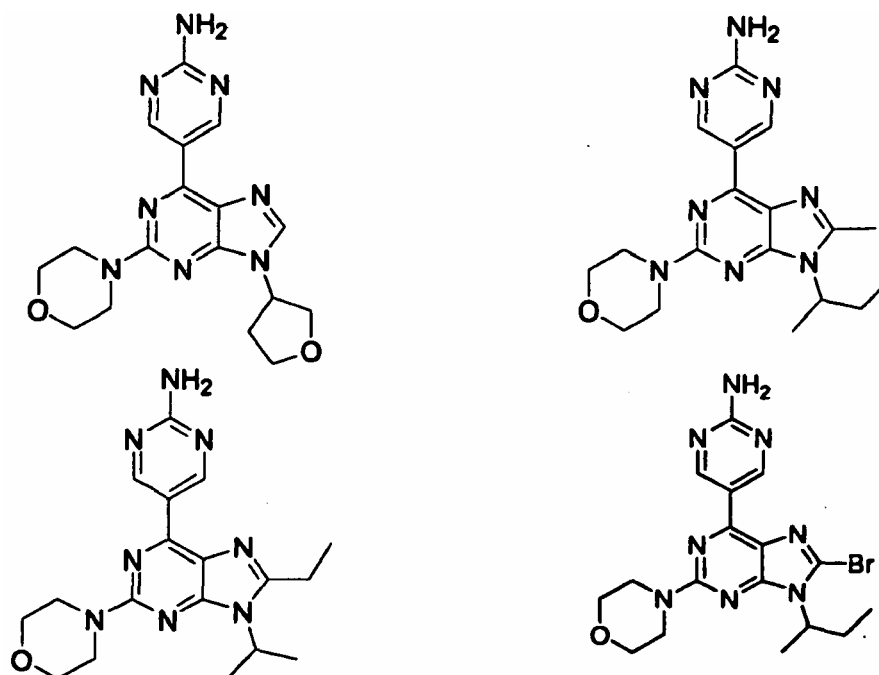












o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Los compuestos de la invención tienen la capacidad para inhibir la actividad de determinadas proteína cinasas. La capacidad para inhibir la actividad cinasa puede ser un resultado de la acción de los compuestos de la invención directa y únicamente sobre la molécula de cinasa inhibiendo la actividad biológica. Sin embargo, se entiende que los compuestos también pueden actuar al menos parcialmente sobre cofactores de la cinasa en cuestión que participan en el proceso de fosforilación.

10 Los compuestos pueden tener actividad contra PI3 proteína cinasas o un fragmento o un complejo o un equivalente funcional de las mismas.

15 Los compuestos pueden tener actividad contra determinadas serina/treonina cinasas tales como mTOR o un fragmento o complejo o equivalente funcional de las mismas.

La inhibición de la proteína cinasa puede llevarse a cabo de cualquiera de varios modos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, si se desea la inhibición de la proteína cinasa *in vitro*, puede añadirse una cantidad apropiada del compuesto de la invención a una disolución que contiene la cinasa. En circunstancias en las que se desea inhibir la actividad de la cinasa en un mamífero, la inhibición de la cinasa implica normalmente administrar el compuesto a un mamífero que contiene la cinasa.

25 Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden encontrar un múltiple número de aplicaciones en las que puede utilizarse su capacidad para inhibir proteína cinasas del tipo mencionado anteriormente. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para inhibir serina/treonina proteína cinasas. Los compuestos pueden usarse también en el tratamiento o la prevención de un estado en un mamífero en el que la inhibición de una proteína cinasa y/o cofactor de la misma previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología del estado.

30 Los compuestos dados a conocer tienen la capacidad para usarse en el tratamiento de trastornos proliferativos. Un ejemplo de un trastorno de este tipo es cáncer. Se anticipa que los compuestos tendrán la capacidad para tratar tumores tanto sólidos como líquidos. En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse mediante compuestos de la presente invención incluyen tumores sólidos y cánceres hematológicos.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "cáncer" es un término general destinado a abarcar el enorme número de estados que se caracterizan por crecimiento anómalo no controlado de células. Se anticipa que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de diversos cánceres incluyendo pero sin limitarse a cánceres de huesos, tumores cerebrales y del SNC, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres endocrinos incluyendo carcinoma corticosuprarrenal, cáncer pancreático, cáncer de hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de timo, cánceres gastrointestinales, cáncer de hígado, cáncer del conducto biliar extrahepático, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cánceres genitourinarios, cánceres ginecológicos, cánceres de cabeza y cuello, leucemias, mielomas, trastornos hematológicos, cánceres de pulmón, linfomas, cánceres oculares, cánceres de piel, sarcomas de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos en adultos,

sarcoma de Kaposi, cánceres del sistema urinario.

Los cánceres a modo de ejemplo que pueden tratarse mediante compuestos de esta invención incluyen cáncer hematológico tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia verdadera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, síndromes mielodisplásicos, trastorno de células plasmáticas, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma y estados hiperproliferativos tales como psoriasis y reestenosis; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal y de la vulva, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de la vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias tal como cáncer de próstata, cáncer de riñón y renal; cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de la uretra, cáncer de pene; cáncer de piel tal como melanoma; tumor cerebral tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependimoma, gliomas del tronco encefálico, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma laríngeo; cáncer de las vías respiratorias tal como carcinoma de pulmón (NSCLC y SCLC), mesotelioma; enfermedad ocular tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelética; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide. También pueden usarse compuestos de esta invención para tratar estados precancerosos o hiperplasia incluyendo poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia del cuello uterino, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis actínica y solar, queratosis seborreica y queratoacantoma.

Se anticipa también que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias o enfermedades soportadas por neovascularización excesiva. Las enfermedades a las que se les ha atribuido algún grado de etiología autoinmunitaria, o que implican respuestas de neovascularización e inflamatorias patológicas, incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, agranulocitosis, asma alérgica, encefalomiелitis alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, alopecia senil, aneritroplasia, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de aortitis, anemia aplásica, dermatitis atópica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Basedow, enfermedad de Behcet, asma bronquial, síndrome de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Cogan, córnea cónica, leucoma corneal, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, enfermedad de Crohn, eosinofilia cutánea, linfoma de células T cutáneo, eritema multiforme por dermatitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, síndrome de Dressler, distrofia epitelial de la córnea, dermatitis eczematosas, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, epidermolisis ampollosa, síndrome de Evans, alveolitis fibrosante, pénfigo gestacional, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, síndrome hemolítico urémico, queratitis herpética, ictiosis vulgar, neumonía intersticial idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Kawasaki, queratitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Lambert-Eaton, leucodermia vulgar, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de Lyme, enfermedad de IgA lineal, degeneración macular, anemia megaloblástica, enfermedad de Meniere, úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, miositis múltiple, esclerosis múltiple, miastenia grave, enterocolitis necrotizante, neuromielitis óptica, pénfigo ocular, síndrome opsoclono-mioclono, tiroiditis de Ord, hemoglobulinuria nocturna paroxística, síndrome de Parsonage-Turner, pénfigo, periodontitis, anemia perniciosa, alergias al polen, síndrome autoinmunitario poliglandular, uveítis posterior, cirrosis biliar primaria, proctitis, colitis pseudomembranosa, psoriasis, enfisema pulmonar, piodermia, síndrome de Reiter, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleritis, síndrome de Sezary, síndrome de Sjogren, endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Tolosa-Hunt, diabetes mellitus tipo I, colitis ulcerosa, urticaria, conjuntivitis primaveral, vitíligo, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y granulomatosis de Wegener.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en la preparación de un medicamento para tratar un estado en un mamífero en el que la inhibición de una proteína cinasa puede prevenir, inhibir o mejorar la patología o sintomatología del estado. Los compuestos de la invención pueden usarse también en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con cinasas.

La administración de compuestos dentro de la fórmula (I) a seres humanos puede ser mediante cualquiera de los modos aceptados para administración enteral tal como oral o rectal, o mediante administración parenteral tal como vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser en bolo o mediante infusión constante o intermitente. El compuesto activo se incluye normalmente en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz. En diversas realizaciones, el compuesto inhibidor puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para células en rápida proliferación, por ejemplo tumores cancerosos, que para células normales.

Al usar los compuestos de la invención, pueden administrarse en cualquier forma o modo que haga que el compuesto esté biodisponible. Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar

fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el estado que va a tratarse, el estadio del trastorno que va a tratarse y otras circunstancias relevantes. Se remite al lector a Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co. (1995) para información adicional.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque son eficaces por sí mismos, se formulan y administran normalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables ya que estas formas son normalmente más estables, cristalizan más fácilmente y

Sin embargo, los compuestos se usan normalmente en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan dependiendo del modo de administración deseado. Como tales, en algunas realizaciones la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan de maneras bien conocidas en la técnica.

La invención proporciona en otras realizaciones un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los componentes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En un envase o kit de este tipo, puede encontrarse un recipiente que tiene una dosificación unitaria del/de los agente(s). Los kits pueden incluir una composición que comprende un agente eficaz o bien como concentrados (incluyendo composiciones liofilizadas), que pueden diluirse adicionalmente antes de su uso o bien pueden proporcionarse a la concentración de uso, pudiendo incluir los viales una o más dosificaciones. Convenientemente, en los kits, pueden proporcionarse dosificaciones individuales en viales estériles de modo que el médico puede emplear los viales directamente, en los que los viales tendrán la cantidad y concentración deseadas de agente(s). Con tal(es) recipiente(s) pueden estar asociados diversos materiales escritos tales como instrucciones para su uso, o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación el uso o la venta para administración a seres humanos.

Los compuestos de la invención pueden usarse o administrarse en combinación con uno o más fármaco(s) adicional(es) para el tratamiento de los trastornos/enfermedades mencionados. Los compuestos pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administran en formulaciones separadas, los compuestos de la invención pueden administrarse secuencial o simultáneamente con el/los otro(s) fármaco(s).

Además de poder administrarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, los compuestos de la invención pueden usarse en una terapia de combinación. Cuando se hace esto, los compuestos se administran normalmente en combinación entre sí. Por tanto, uno o más de los compuestos de la invención pueden administrarse o bien simultáneamente (como una preparación combinada) o bien secuencialmente con el fin de lograr un efecto deseado. Esto es especialmente deseable cuando el perfil terapéutico de cada compuesto es diferente de manera que el efecto combinado de los dos fármacos proporciona un resultado terapéutico mejorado.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para su reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. Puede garantizarse la prevención de la acción de microorganismos mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Puede ocasionarse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, y para lograr una distribución más eficaz, pueden incorporarse los compuestos en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices de polímero, liposomas y microesferas.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y

gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina llenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser también de una composición tal que liberan el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tubo digestivo, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

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

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, parches, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente necesario que pueda requerirse.

La cantidad de compuesto administrada preferiblemente tratará y reducirá o aliviará el estado. Un diagnosticador encargado puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, deben considerarse varios factores incluyendo pero sin limitarse a la especie de animal, su tamaño, edad y salud general, el estado específico implicado, la gravedad del estado, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias relevantes.

Una dosificación preferida será un intervalo de desde aproximadamente 0,01 hasta 300 mg por kilogramo de peso corporal al día. Una dosificación más preferida estará en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, más preferiblemente desde 0,2 hasta 80 mg por kilogramo de peso corporal al día, incluso más preferiblemente de 0,2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal al día. Puede administrarse una dosis adecuada en múltiples subdosis al día.

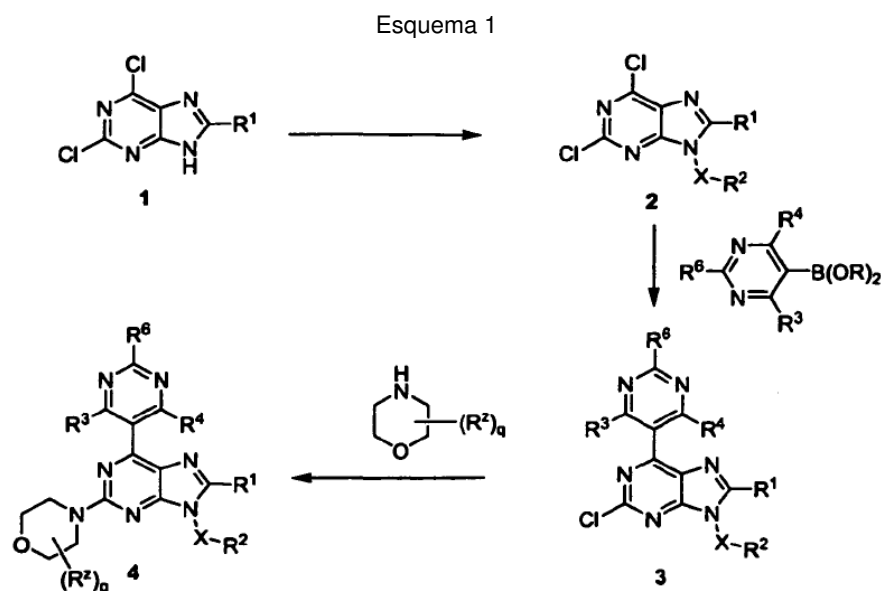
Síntesis de compuestos de la invención

Los agentes de las diversas realizaciones pueden prepararse usando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis descritos a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles. La preparación de compuestos particulares de las realizaciones se describe en detalle en los siguientes ejemplos, aunque el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros agentes de las diversas realizaciones. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no mostrados a modo de ejemplo puede realizarse satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo protegiendo apropiadamente grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Puede encontrarse una lista de grupos protectores adecuados en síntesis orgánica en T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1991. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones dadas a conocer en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de las diversas realizaciones.

Pueden obtenerse o prepararse reactivos útiles para sintetizar compuestos según técnicas conocidas en la técnica.

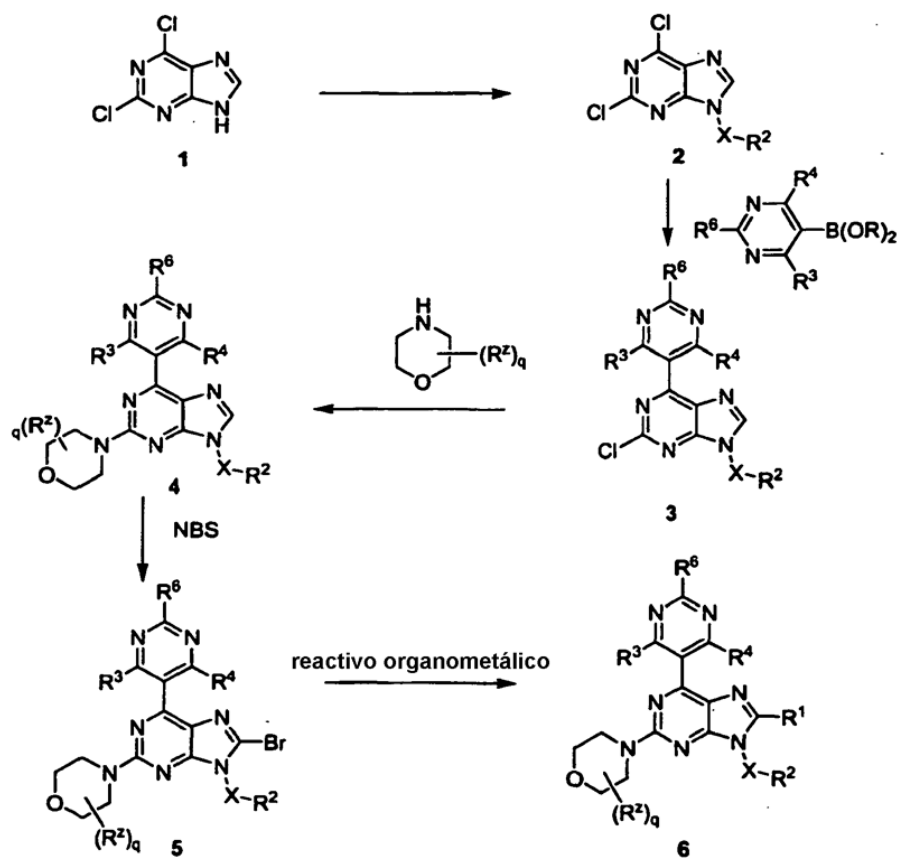
Esquema sintético general

Puede prepararse una amplia gama de purinas trisustituidas en un procedimiento de tres etapas sencillo partiendo de 2,6-dicloropurina que está disponible comercialmente de varias fuentes o puede prepararse a partir de la propia purina usando, por ejemplo, cloruro de fosforilo. El procedimiento representativo general se muestra en el esquema 1.



Tal como se muestra, la reacción inicial de 2,6-dicloropurina o su derivado 8 con un haluro de alquilo da como resultado alquilación predominantemente en la posición 9 (Tetrahedron Letters 1995, 36, 11, 1945). Un procedimiento típico usa un bromuro de alquilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio. Alternativamente, puede hacerse reaccionar un alcohol con la 2,6-dicloropurina en presencia de una fosfina y un agente activante, tal como azodicarboxilato de dietilo, para efectuar una alquilación similar. También puede llevarse a cabo N-arilación en la posición 9 de la dicloropurina. Se han descrito acoplamiento catalizados por cobre de este tipo por Gundersen *et al.* en Tetrahedron Letters 2003, 44, 3359-3362. El posterior acoplamiento catalizado por paladio de 2 con un éster o ácido arilborónico adecuado proporciona entonces el producto intermedio 3 (Collect. Czech. Chem. Commun. 2002, 67, 325). Puede llevarse a cabo entonces la adición de morfolina a temperatura elevada, en un disolvente adecuado tal como DMA, DMF o THF, para dar la purina trisustituida deseada. En casos en los que está añadiéndose un grupo morfolina sustituido, se ha mostrado que la reacción se facilita mediante el uso de irradiación con microondas. El sustituyente R¹ puede variarse o bien usando una dicloropurina 8-sustituida como material de partida (esquema 1) o bien puede introducirse más tarde en la secuencia sintética (esquema 2). Por ejemplo, puede llevarse a cabo química sobre la posición 8 tras la finalización de la secuencia ilustrada en el esquema 1 anterior. Por ejemplo, puede bromarse la posición 8 de 4 para dar 5. Puede desplazarse entonces el bromuro mediante, por ejemplo, un agente organometálico, tal como un organozinc, para instalar R¹ como en 6.

Esquema 2



Ejemplos

- 5 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas en la siguiente descripción son en grados centígrados y todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

Se adquirieron diversos materiales de partida y otros reactivos de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) de Aldrich en frascos SureSeal y se usaron tal como se recibieron. Se purificaron todos los disolventes usando métodos convencionales en la técnica, a menos que se indique lo contrario.

- 15 Se realizaron las reacciones expuestas a continuación bajo una presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo de secado, a temperatura ambiental (a menos que se establezca lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción están equipados con tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor. Se realizó cromatografía en capa fina analítica sobre placas 60 F 254 de gel de sílice con soporte de vidrio (E Merck (0,25 mm)) y se eluyeron con las razones de disolventes apropiadas (v/v). Se sometieron a ensayo las reacciones mediante CCF y se terminaron tal como se consideró mediante el consumo del material de partida.

Se visualizaron las placas de CCF mediante absorción UV o con un reactivo de pulverización de p-anisaldehído o un reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, al 20% en peso en etanol) que se activó con calor, o mediante tinción en una cámara de yodo.

Se realizaron normalmente tratamientos finales doblando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción y lavando entonces con las disoluciones acuosas indicadas usando un 25% en volumen del volumen de extracción (a menos que se indique lo contrario). Se secaron las disoluciones de producto sobre sulfato de sodio anhidro antes de la filtración, y la evaporación de los disolventes fue a presión reducida en un evaporador rotatorio y se observó cómo los disolventes se eliminaban a vacío.

Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida [Still *et al.*, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] usando gel de sílice ultrarrápido de calidad E Merck (47-61 mm) y una razón de gel de sílice:material en bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1, a menos que se indique lo contrario. Se realizó la hidrogenólisis a la presión indicada o a presión ambiental.

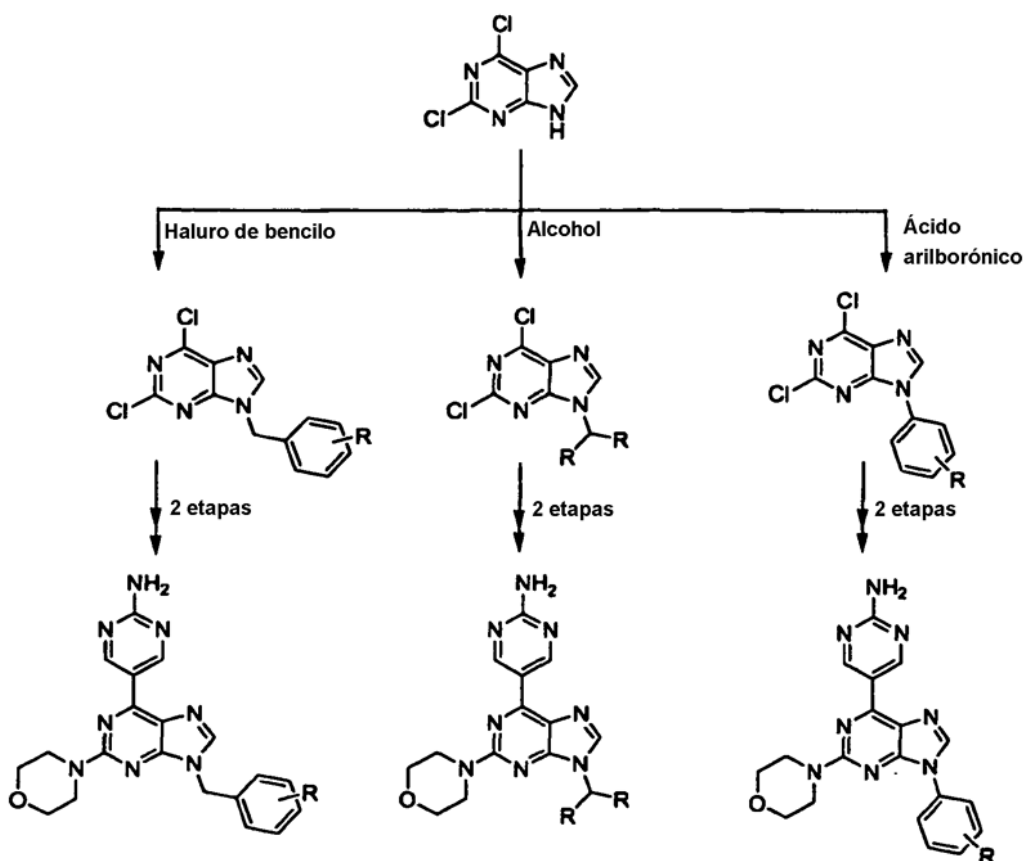
Se registraron espectros de ^1H -RMN en un instrumento Bruker que funcionaba a 400 MHz, y se registraron espectros de ^{13}C -RMN funcionando a 100 MHz. Se obtuvieron espectros de RMN como disoluciones en CDCl_3 (notificadas en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,27 ppm y 77,00 ppm) o CD_3OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm), o un patrón de tetrametilsilano interno (0,00 ppm) cuando sea apropiado. Se usaron otros disolventes de RMN según fuese necesario. Cuando se notifican multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, a = ancho, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de triplete. Las constantes de acoplamiento, cuando se facilitan, se notifican en Herzios. Se obtuvieron espectros de masas usando CL/EM o bien en ESI o bien en APCI. Todos los puntos de fusión están sin corregir. Todos los productos finales tenían más del 90% de pureza (mediante HPLC a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm).

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones dadas a conocer y no debe interpretarse que son limitaciones a las mismas. Pueden prepararse compuestos adicionales, distintos de los descritos a continuación, usando el siguiente esquema de reacción descrito o variaciones o modificaciones apropiadas del mismo.

El esquema 3 representa tres variaciones en el procedimiento de tres etapas en las que se usan diferentes condiciones en la primera etapa para introducir diversos sustituyentes en la posición 9 de la estructura de purina. Sin embargo, en principio, un experto en la técnica podría modificar el esquema de reacción general mostrado en el esquema uno en el que el resto nitrógeno en la posición 9 de la purina puede hacerse reaccionar con un resto que contiene un grupo saliente adecuado (tal como un haluro) en una reacción mediante la cual el nitrógeno desplaza el grupo saliente formando el compuesto en el que el nitrógeno en la posición 9 se funcionaliza entonces con el resto. Se conocen en la técnica grupos salientes adecuados para su uso en reacciones de este tipo que pueden desplazarse por nitrógeno en tales reacciones y en general la síntesis de restos que contienen grupos salientes de este tipo para su uso en estos tipos de reacciones también la conoce bien un trabajador experto en el campo.

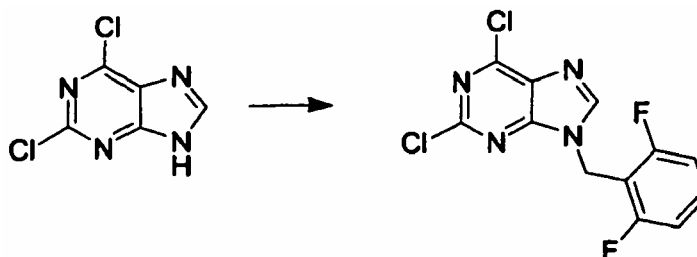
Tal como se muestra en el esquema 3, las tres rutas más sencillas para los compuestos de la invención implican la reacción de la dicloropurina con o bien un haluro de arilalquilo (tal como haluro de bencilo) o bien un haluro de heteroarilalquilo para introducir un grupo metilo sustituido con arilo o heteroarilo en la posición 9, un alcohol (para introducir un grupo metilo disustituido en la posición 9) o un ácido aril o heteroarilborónico (para introducir un grupo arilo o heteroarilo directamente).

Esquema 3



Ejemplo 1 (compuesto 1)

Síntesis de 2,6-dicloro-9-(2,6-difluoro-bencil)-9H-purina

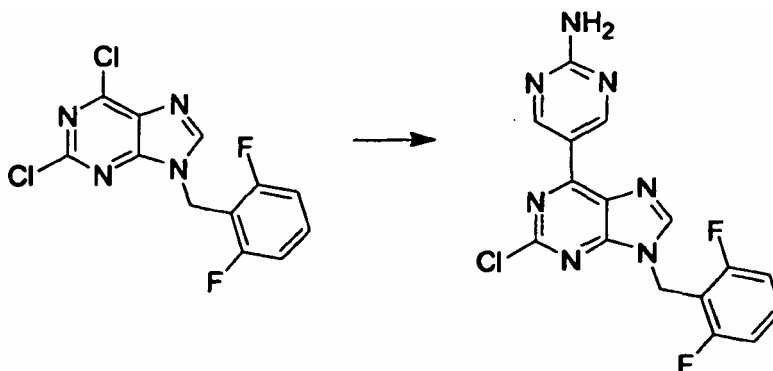


5

A una disolución con agitación de 2,6-dicloropurina (5,3 mmol) en 10 ml de DMSO anhidro a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio anhidro (6,34 mmol) y bromuro de 2,6-difluorobencilo (6,34 mmol). Se mantuvo la mezcla de reacción a esta temperatura durante 20 h. Puede monitorizarse la reacción usando o bien CCF o bien CL/EM. Se vertió la mezcla de reacción en un vaso de precipitados que contenía agua helada. Se acidificó la fase orgánica hasta pH 5-6. La extracción de la fase acuosa, usando porciones de 3x75 ml de acetato de etilo, proporcionó el producto en bruto. Se purificó éste sobre la columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10-70% en éter de petróleo, gradiente escalonado), dando el compuesto deseado con un rendimiento del 61%.

10

15 Síntesis de 5-[2-cloro-(2,6-difluoro-bencil)-9H-purin-6-il]-pirimidin-2-ilamina



20

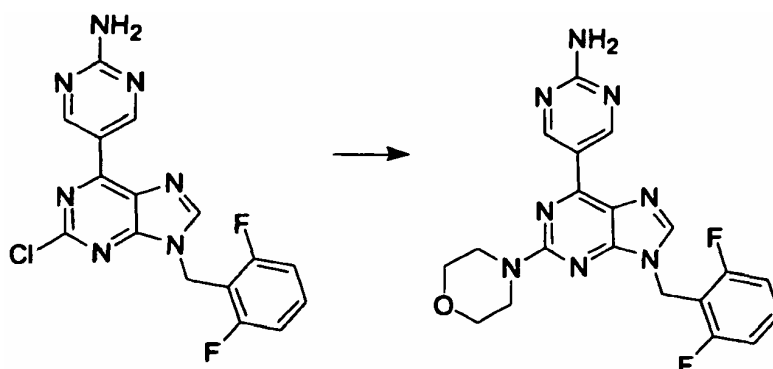
Se llevó a una disolución de 2,6-dicloro-9-(2,6-difluoro-bencil)-9H-purina (1,59 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilamina (1,59 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II), formando un complejo con diclorometano (0,15 mmol), a una mezcla de dioxano libre de peróxido (40 ml) y se añadió disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (6,4 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se purgó con nitrógeno. Se agitó entonces esta mezcla de reacción en un baño de aceite mantenido a 65°C durante 3 h. Se monitorizó la reacción mediante CL/EM para detectar la desaparición de la purina de partida.

25

Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se llevó el residuo a acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con porciones de 3x100 ml de acetato de etilo. Se lavaron una vez las fases combinadas de acetato de etilo con disolución de salmuera (25 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se eliminaron a vacío los disolventes dando 5-[2-cloro-(2,6-difluoro-bencil)-9H-purin-6-il]-pirimidin-2-ilamina con un 60% de rendimiento.

30

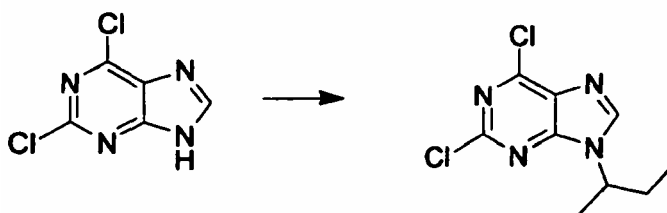
Síntesis de 5-[2-cloro-(2,6-difluoro-bencil)-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il]-pirimidin-2-ilamina



A una disolución de 5-[2-cloro-(2,6-difluoro-bencil)-9H-purin-6-il]-pirimidin-2-ilamina (1,12 mmol) en dimetilacetamida (18 ml) se le añadió morfolina (3,5 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite mantenido a 94°C durante 12 h. Se monitorizó la reacción para detectar la ausencia de 5-[2-cloro-(2,6-difluoro-bencil)-9H-purin-6-il]-pirimidin-2-ilamina mediante CL-EM. Se cargó directamente el material en bruto sobre una columna de HPLC preparativa y se purificó mediante cromatografía obteniendo el compuesto del título con un rendimiento del 70%. ¹H-RMN, DMSO: 9,48(s, 2H); 8,29(s, 1H); 7,45(m, 2H); 7,31(s, 2H); 7,14(t, 1H); 5,42(s, 2H); 3,75(m, 4H); 3,67(m, 4H). m/z: 425,27 [MH]⁺.

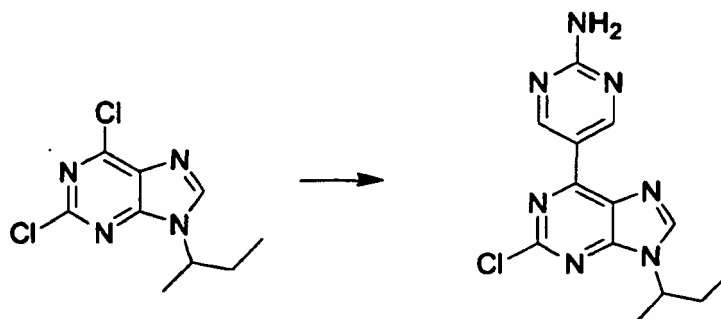
Ejemplo 2 (compuesto 2)

Síntesis de 9-sec-butil-2,6-dicloro-9H-purina



2,6-Dicloropurina (5,3 mmol), 2-butanol (9,01 mmol), trifetilfosfina (7,95 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro, a lo que se añadió gota a gota azidodicarboxilato de diisopropilo (7,95 mmol) a temperatura ambiente a lo largo de un período de 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Se monitoriza la reacción mediante CCF o CL/EM. Se vertió la mezcla de reacción en un vaso de precipitados que contenía agua helada. La extracción de la fase acuosa, usando porciones de 3x100 ml de acetato de etilo, proporcionó el producto en bruto. Se purificó éste sobre la columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10-80% en éter de petróleo, elución en gradiente), dando el compuesto deseado con un rendimiento del 50%.

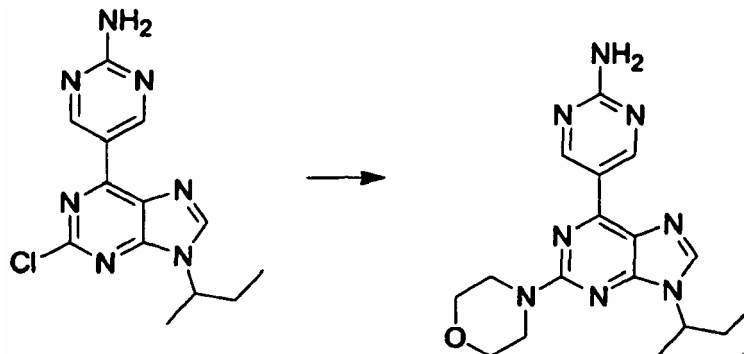
Síntesis de 5-(9-sec-butil-2-cloro-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina



Se llevó una disolución de 9-sec-butil-2,6-dicloro-9H-purina (1,59 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilamina (1,59 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II), formando un complejo con diclorometano (0,15 mmol), a una mezcla de dioxano libre de peróxido (40 ml) y se añadió disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (6,4 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se purgó con nitrógeno. Se agitó entonces esta mezcla de reacción en un baño de aceite mantenido a 80°C durante 3 h. Se monitorizó la reacción mediante CL/EM para detectar la desaparición de la purina de partida. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se llevó el residuo a acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con porciones de 3x100 ml de acetato de etilo. Se

secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se eliminaron a vacío los disolventes dando 5-(9-sec-butil-2-cloro-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina con un rendimiento del 60%.

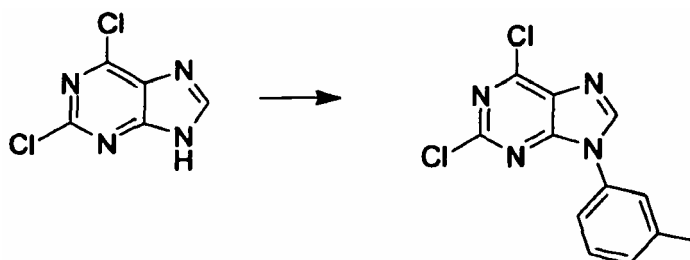
Síntesis de 5-(9-sec-butil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina



A una disolución de 5-(9-sec-butil-2-cloro-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina (1,12 mmol) en dimetilacetamida (18 ml) se le añadió morfolina (3,5 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite mantenido a 94°C durante 12 h. Se monitorizó la reacción para detectar la ausencia de la 5-(9-sec-butil-2-cloro-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina dada mediante LC-EM. Se cargó el material en bruto directamente sobre una columna de HPLC preparativa y se purificó mediante cromatografía obteniendo el compuesto del título con un rendimiento del 70%. ¹H-RMN, DMSO-d₆: 9,52(s, 2H); 8,27(s, 1H); 7,28(s, 2H); 4,5(m, 2H); 3,8(m, 4H); 3,70(m, 4H); 2,0(m, 1H); 1,9(m, 1H); 1,6(d, 3H); 0,79(t, 3H). m/z: 355,45 [MH]⁺.

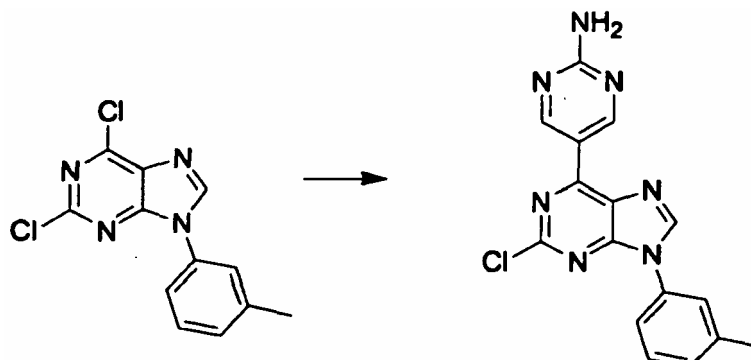
Ejemplo 3 (compuesto 27)

Síntesis de 2,6-dicloro-9-m-tolil-9H-purina



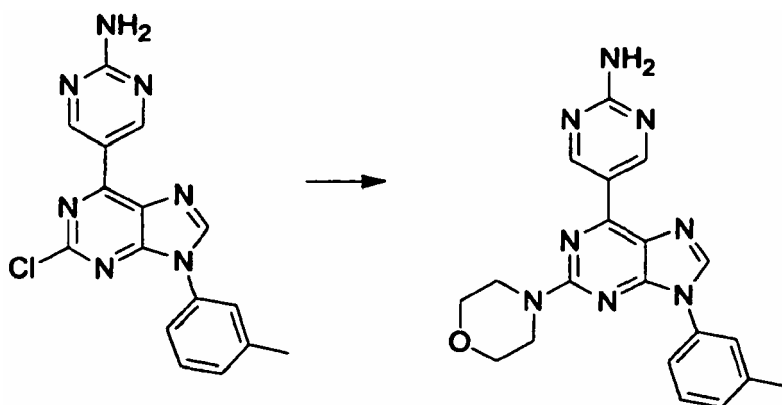
Se agitaron 2,6-dicloropurina (1,3 mmol), ácido m-tolilborónico (4,0 mmol), acetato cúprico anhidro (1,32 mmol), tamices moleculares de 4 Å (1 g) de [1,10]-fenantrolina (2,64 mmol) en 25 ml de diclorometano anhidro a temperatura ambiente en matraz de fondo redondo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se monitorizó mediante CCF, LC-EM. Se completó la reacción tras 24 h. Se eliminaron los tamices moleculares y el material inorgánico mediante filtración a través de un lecho de Celite. Se lavó concienzudamente el lecho con metanol. Se purificaron las fases orgánicas combinadas mediante cromatografía ultrarrápida produciendo un 50% del compuesto deseado como un sólido. m/z: 279,02 [MH]⁺.

Síntesis de 5-(2-cloro-9-m-tolil-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-il-amina



Se llevaron 2,6-dicloro-9-m-tolil-9H-purina (0,182 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-ilamina (0,182 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II), formando un complejo con diclorometano (0,018 mmol), a una mezcla de dioxano libre de peróxido (40 ml) y se añadió disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,730 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se purgó con nitrógeno. Se agitó entonces esta mezcla de reacción en un baño de aceite mantenido a 40°C durante 2 h. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CL/EM para detectar la desaparición de la purina de partida. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se llevó el residuo a acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con porciones de 3x100 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes a vacío dando 5-(2-cloro-9-m-tolil-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-il-amina. Se llevó directamente este material en bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

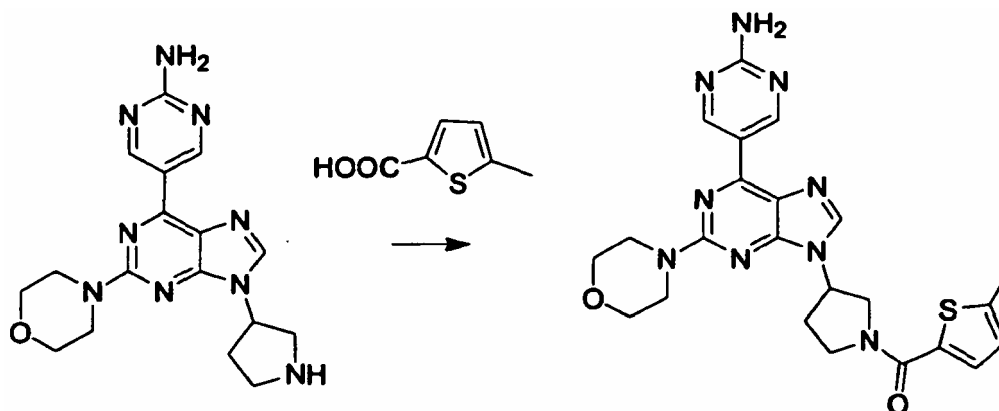
Síntesis de 5-(2-morfolin-4-il-9-m-tolil-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-il-amina



A una disolución de 5-(2-cloro-9-m-tolil-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-il-amina (0,182 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se le añadió morfolina (0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite mantenido a 94°C durante 12 h. Se monitorizó la reacción para detectar la ausencia de la 5-(2-cloro-9-m-tolil-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-il-amina dada mediante LC-EM. Se cargó directamente el material en bruto sobre una columna de HPLC preparativa y se purificó mediante cromatografía dando el compuesto del título. m/z : 389,2 $[MH]^+$.

Ejemplo 4 (compuesto 33)

Síntesis de {3-[6-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-purin-9-il]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-tiofen-2-il)-metanona



Se preparó {3-[6-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-purin-9-il]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-tiofen-2-il)-metanona a partir del correspondiente compuesto protegido con Boc (éster terc-butílico del ácido 3-[6-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-purin-9-il]-pirrolidin-1-carboxílico) usando un protocolo de desprotección convencional. Se preparó a su vez este producto intermedio usando el mismo procedimiento de tres etapas empleado en la síntesis de 5-(9-sec-butil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-il-amina (compuesto 2) partiendo del aminoalcohol protegido con Boc disponible comercialmente éster terc-butílico del ácido 3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico.

A una disolución de 5-(2-morfolin-4-il-9-pirrolidin-3-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-il-amina (37 mg, 0,08 mmol) en DMF se le añadió ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico (15 mg, 0,104 mmol, 1,3 eq.), EDC (20 mg, 0,104 mmol, 1,3 eq.), HOBt (14 mg, 0,104 mmol, 1,3 eq.) y diisopropiletilamina (32 μ l, 0,184 mmol, 2,3 eq.). Se agitó la mezcla a 50°C durante

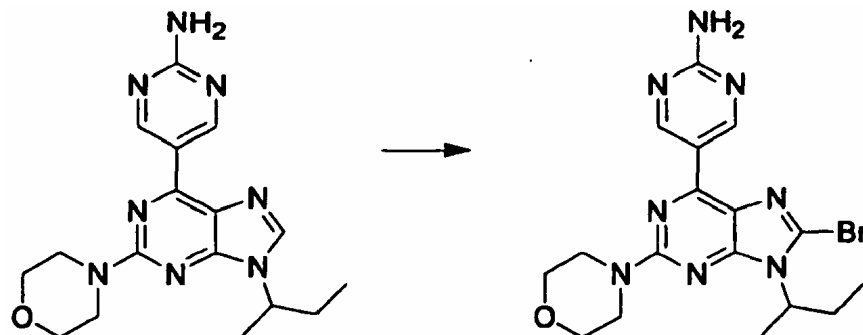
16 h. Se añadió entonces NaHCO_3 y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavaron adicionalmente las fases orgánicas combinadas con salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 . Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo (14,4 mg).

- 5 ^1H -RMN, CDCl_3 : 9,74 (2 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,39 (3H, s), 6,77 (1H, d, $J = 3,3$), 5,19-5,13 (1H, m), 4,33 (1 H, s a), 4,24-4,19 (1 H, m), 4,09-4,04 (1 H, m), 4,00 (1 H, s a), 3,87-3,79 (8H, m), 2,61-2,56 (2H, m), 2,52 (3H, s). m/z : 492 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 5 (compuesto 40)

10

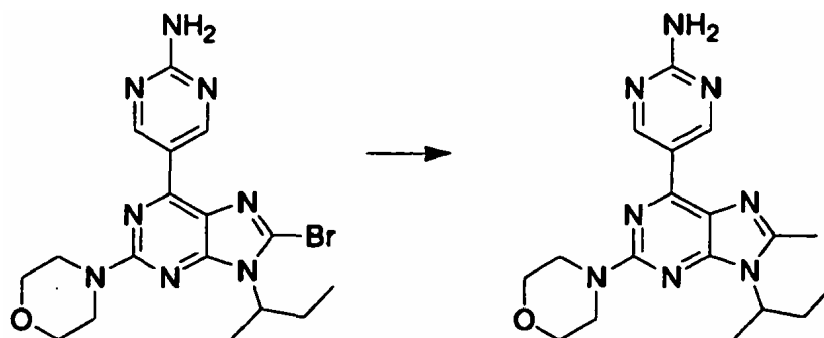
Síntesis de 5-(8-bromo-9-sec-butil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina



- 15 A una disolución de 5-(9-sec-butil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina, (200 mg, 0,57 mmol) en 15 ml de cloroformo, se le añadió lentamente NSA, (120 mg, 0,68 mmol) a una temperatura de 5°C . Se continuó la reacción durante 2 horas a esta temperatura. Tras un tratamiento final simple, se purificó el producto 5-(8-bromo-9-sec-butil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)pirimidin-2-ilamina mediante columna ultrarrápida (sistema de disolventes: acetato de etilo al 50% en hexano) proporcionando el compuesto deseado con un rendimiento del 49% (120 mg).

20

Síntesis de 5-(9-sec-butil-8-metil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina



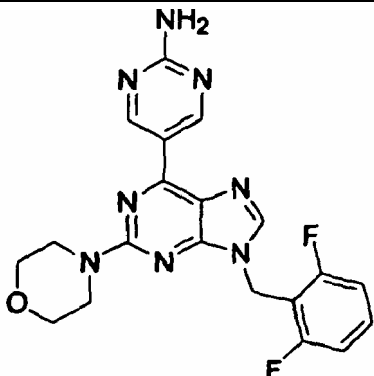
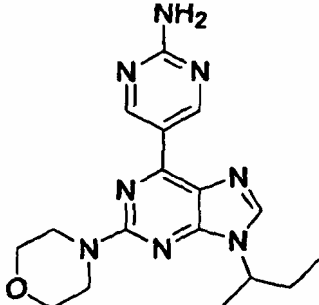
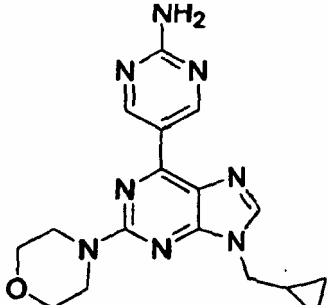
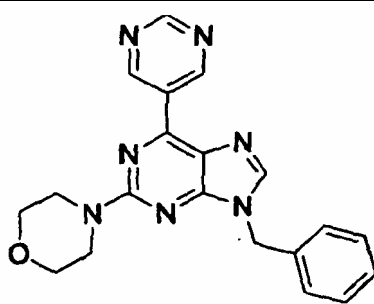
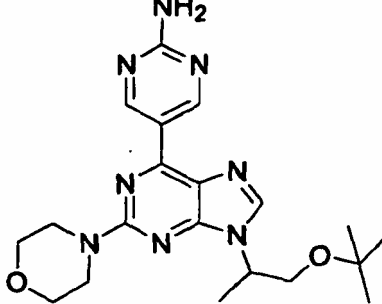
- 25 A una disolución de 5-(8-bromo-9-sec-butil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina, (20 mg, 0,046 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, (3 mg, 8% en mmol) en 3 ml de dioxano anhidro, se le añadió lentamente dimetil-zinc (230 μl , 1,0 M en disolución de heptano). Se calentó la mezcla hasta aproximadamente 65°C en el tubo sellado. Se añadió gota a gota MeOH y se eliminaron a vacío los disolventes. Se añadió EtOAc al residuo y se lavó la disolución resultante con HCl 1 M, agua, salmuera y entonces se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el disolvente y se sometió la mezcla en bruto a cromatografía ultrarrápida obteniendo 5-(9-sec-butil-8-metil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina, 8 mg, con un rendimiento del 47%. ^1H -RMN, MeOD: 9,45(s, 2H); 4,55(m, 1H); 3,87(m, 4H); 3,80(s, 4H); 2,69(s, 3H); 2,43(m, 1H); 2,02(m, 1H); 1,71(d, 3H); 0,86(t, 3H). m/z : 369,22 $[\text{MH}]^+$.

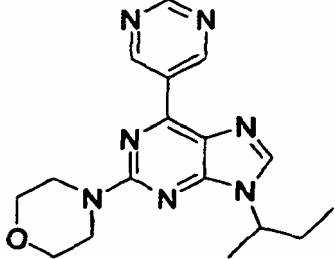
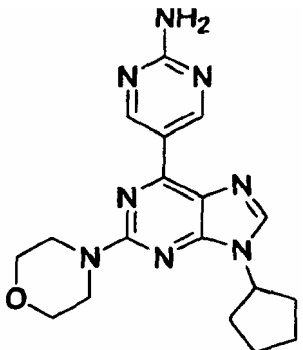
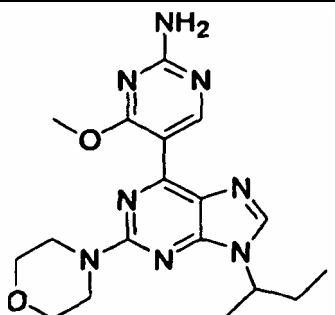
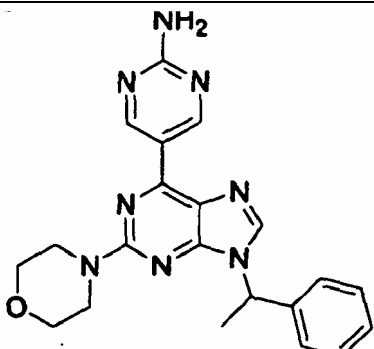
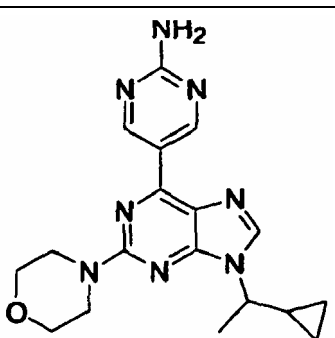
30

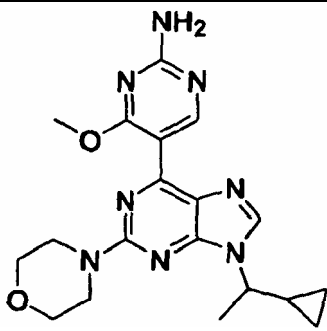
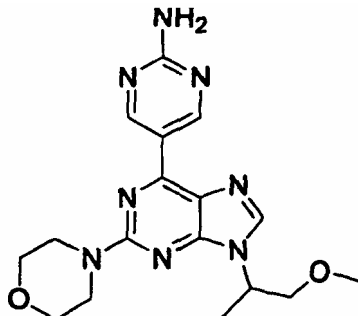
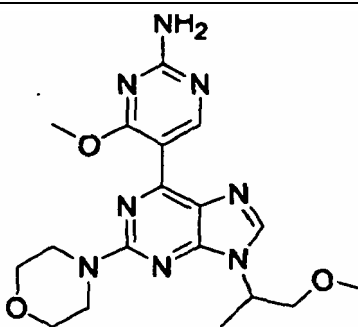
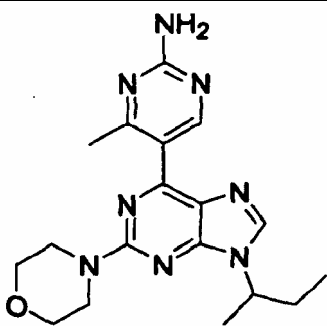
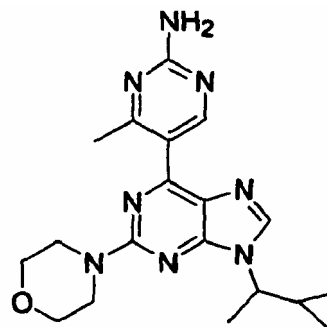
- 35 Se sintetizaron los compuestos explicados de manera resumida en la tabla 1 siguiendo los procedimientos explicados de manera resumida anteriormente o variaciones de los mismos, normalmente mediante variación de los materiales de partida usados.

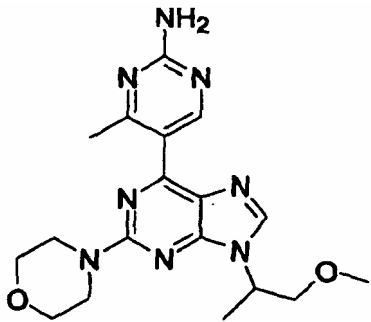
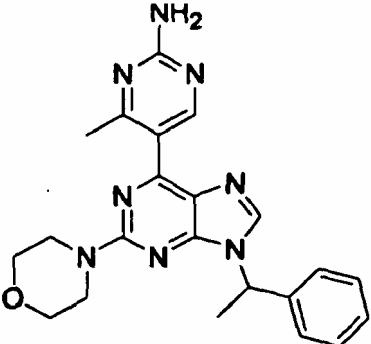
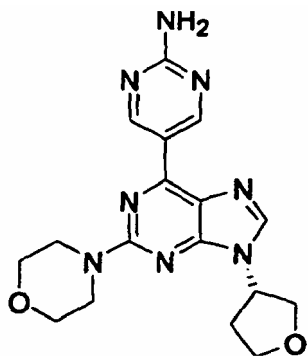
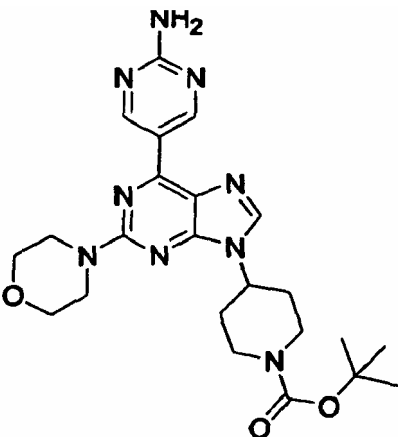
Tabla 1 - Compuestos sintetizados

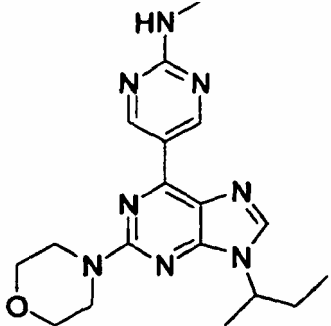
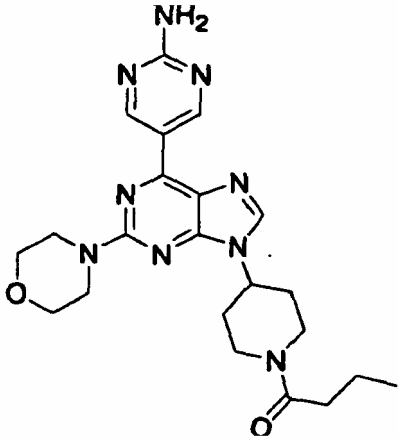
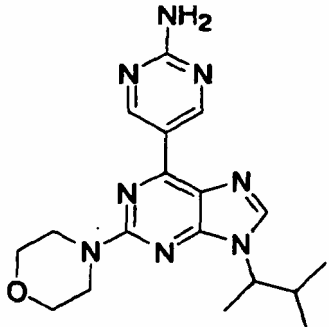
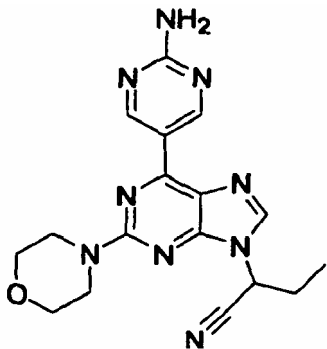
N.º de comp.	Estructura	^1H -RMN	EM (M+1)
--------------	------------	-------------------	----------

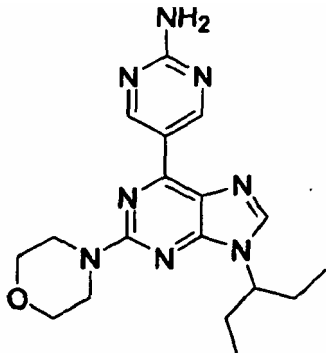
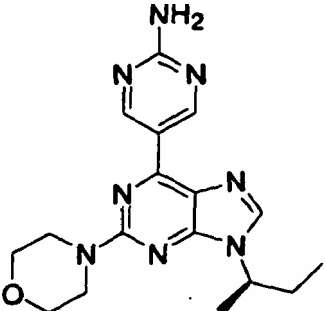
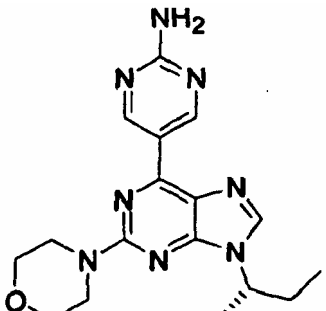
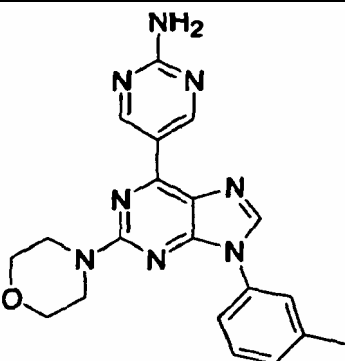
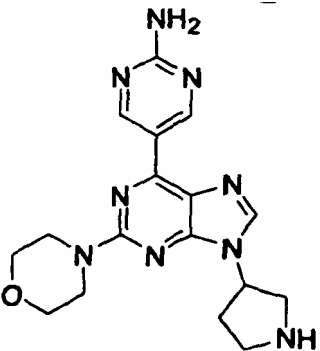
1		(DMSO-d6) δ 9,48(s, 2H); 8,29(s, 1H); 7,45(m, 2H); 7,31(s, 2H); 7,14(t, 1H); 5,42(s, 2H); 3,75(m, 4H); 3,67(m, 4H).	425,27
2		(DMSO-d6) δ 9,52(s, 2H); 8,27(s, 1H); 7,28 (s, 2H); 4,5(m, 2H); 3,8(m, 4H); 3,70(m, 4H); 2,0(m, 1H); 1,9(m, 1H); 1,6(d, 3H); 0,79(t, 3H).	355,45
3		(DMSO-d6) δ 9,52(s, 2H); 8,27(s, 1H); 7,28 (s, 2H); 4,01(m, 2H); 3,8(m, 4H); 3,70(m, 4H); 1,3(m, 1H); 0,54(m, 2H); 0,52(m, 2H).	353,40
4		(CDCl ₃) δ 10,0(s, 2H); 9,4(s, 1H); 7,9(s, 1H); 7,45-7,35(m, 5H); 5,4(s, 2H); 3,9(m, 4H); 3,8 (m, 4H).	374,32
5		(DMSO-d6) δ 9,54(s, 2H); 8,27(s, 1H); 7,28 (s, 2H); 4,6(m, 2H); 3,8(m, 4H); 3,70(m, 4H); 3,65(m, 2H); 1,55(d, 3H); 0,9(s, 9H).	413,41

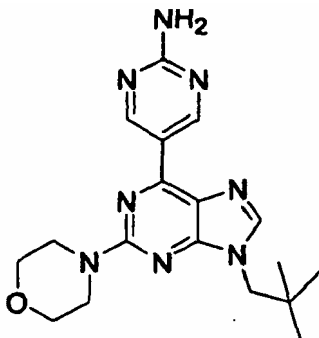
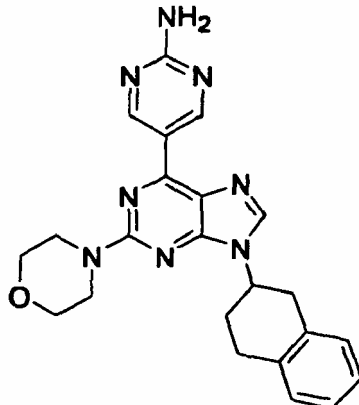
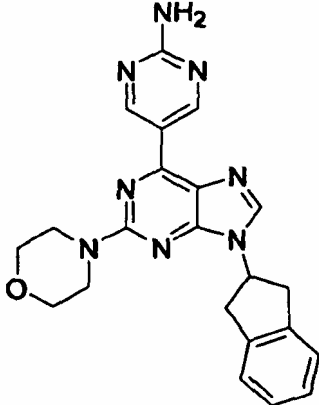
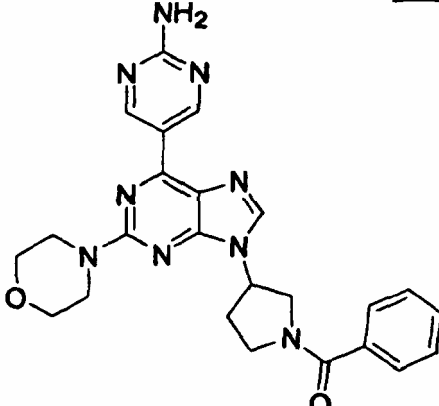
6		(DMSO-d6) δ 9,97(s, 2H), 9,34(s, 1H); 8,50 (s, 1H); 4,5(m, 1H); 3,9(m, 4H); 3,8(m, 4H); 2,0(m, 1H); 1,9(m, 1H); 1,6(d, 3H); 0,79(t, 3H).	340,50
7		(MeOD) δ 9,28 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).	367
8		(DMSO-d6) δ 8,74(s, 1H); 8,4(s, 1H); 7,6(sa, 2H); 4,5(m, 1H); 4,0(s, 3H); 3,8(m, 4H); 3,7 (m, 4H); 2,0(m, 1H); 1,9(m, 1H); 1,6(d, 3H); 0,79(t, 3H).	385,46
9		(DMSO-d6) δ 9,54(s, 2H); 8,45(s, 1H); 7,42-7,22(m, 5H); 5,8(m, 1H); 3,8(m, 4H); 3,7(m, 4H); 2,0(d, 3H).	403,39
10		(DMSO-d6) δ 9,53(s, 2H); 8,35(s, 1H); 7,28(s, 2H); 3,86(m, 1H); 3,78(m, 4H); 3,72(m, 4H); 1,62(d, 3H); 1,5(m, 1H); 0,7(m, 1H); 0,5 (m, 2H); 0,4(m, 1H).	367,46

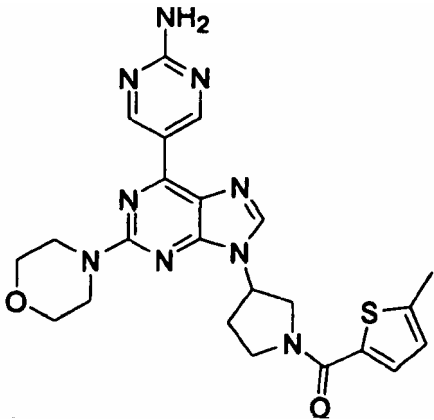
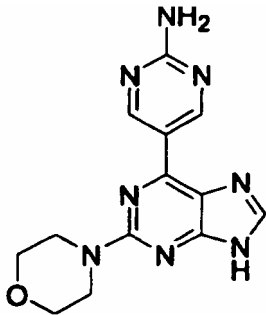
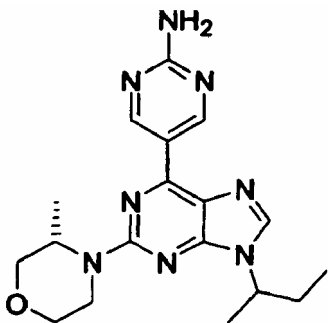
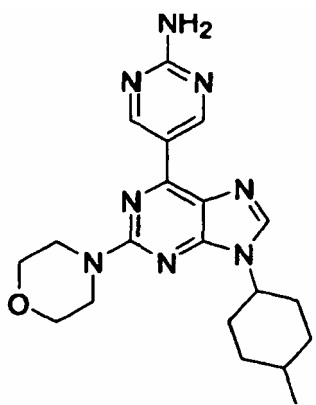
11		(DMSO-d6) δ 8,73(s, 1H); 8,5(s, 1H); 7,28(s, 2H); 4,0(s, 3H); 3,86(m, 1H); 3,78(m, 4H); 3,72(m, 4H); 1,62(d, 3H); 1,5(m, 1H); 0,7(m, 1H); 0,5(m, 2H); 0,4(m, 1H).	397,41
12		(DMSO-d6) δ 9,53 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,50 (d, 3H).	371
13		(DMSO-d6) δ 8,72(s, 1H); 8,34(s, 1H); 7,66 (sa, 2H); 4,8(m, 1H); 4,0(s, 3H); 3,9(m, 1H); 3,8-3,7(m, 8H); 3,6(m, 1H); 3,3(s, 3H); 1,5 (d, 3H).	401,41
14		(CDCl3) δ 9,16(s, 1H); 7,84(s, 1H); 4,6(m, 1H); 3,86(m, 8H); 2,88(s, 3H); 2,0(m, 2H); 1,65(d, 3H); 0,94(t, 3H).	369,31
15		(CDCl3) δ 9,16(s, 1H); 7,84(s, 1H); 3,86(m, 8H); 2,88(s, 3H); 1,65(d, 3H); 1,4(m, 2H); 0,81 (m, 1H); 0,6(m, 1H); 0,46(m, 2H);	381,29

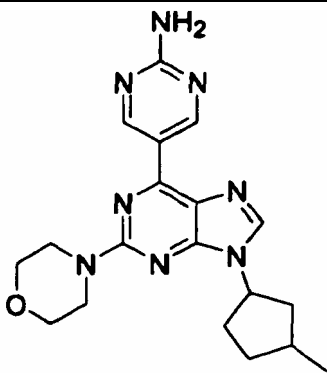
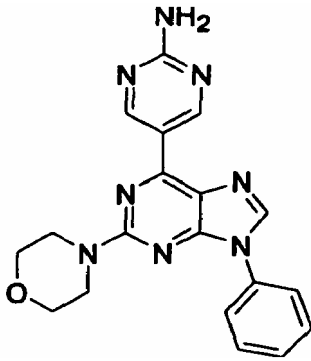
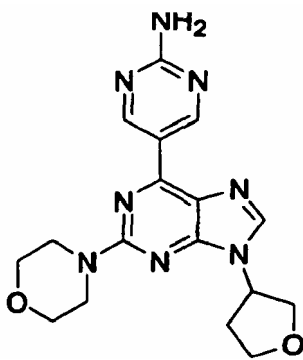
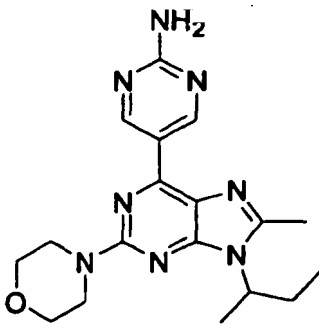
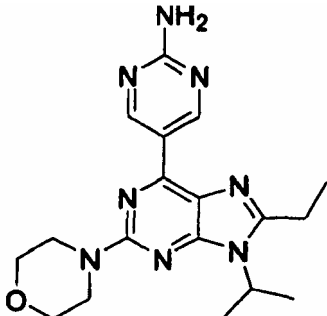
16		(CDCl ₃) δ 9,13(s, 1H); 7,99(s, 1H); 7,6(sa, 2H); 4,75(m, 1H); 3,9(m, 1H); 3,8-3,7(m, 8H); 3,6(m, 1H); 3,4(s, 3H); 2,8(s, 3H); 1,6(d, 3H).	385,3
17		(CDCl ₃) δ 9,16(s, 1H); 7,84(s, 1H); 7,4(m, 5H); 5,9(m, 1H); 3,86(m, 8H); 2,88(s, 3H); 2,0(d, 3H).	417,31
18		(DMSO-d ₆) δ 9,52(s, 2H); 8,2(s, 1H); 7,3(s, 2H); 5,2(m, 1H); 4,2(m, 1H); 4,1 (m, 2H); 3,9 (m, 1H); 3,8(m, 4H); 3,7(m, 4H); 2,4(m, 2H).	369,24
19		(MeOD) δ 9,68 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).	482

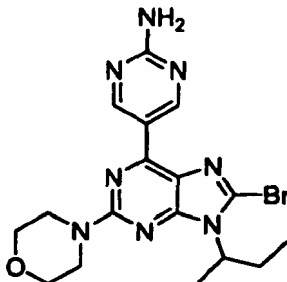
20		(CDCl ₃) δ 10,4(sa, 1H); 9,9(s, 1H); 9,6(s, 1H); 7,9(s, 1H); 4,6(m, 1H); 3,9(m, 4H); 3,8 (m, 4H); 3,3(d, 3H); 2,0(m, 2H); 1,6(d, 3H); 1,0(t, 3H).	369,30
21		(MeOD) δ 9,46 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,57 (m, 2H), 0,91 (m, 3H).	452
22		(DMSO-d ₆) δ 9,53(s, 2H); 8,3(s, 1H); 7,33 (sa, 2H); 4,31(m, 1H); 3,77(m, 4H); 3,72(m, 4H); 2,4(m, 1H); 1,5(d, 3H); 1,0(m, 3H); 0,7 (m, 3H).	369,28
23		(DMSO-d ₆) δ 9,56(s, 2H); 8,35(s, 1H); 7,40(sa, 2H); 5,81 (t, 1H); 3,9(m, 4H); 3,8(m, 4H); 2,4(m, 2H); 0,9(t, 3H).	366,18

24		(DMSO-d6) δ 9,54(s, 2H); 8,28(s, 1H); 7,37(sa, 2H); 4,3(m, 1H); 3,8(m, 4H); 3,7(m, 4H); 2,0(m, 4H); 0,7(t, 6H).	369,21
25		(DMSO-d6) δ 9,52(s, 2H); 8,27(s, 1H); 7,28 (s, 2H); 4,5(m, 2H); 3,8(m, 4H); 3,70(m, 4H); 2,0(m, 1H); 1,9(m, 1H); 1,6(d, 3H); 0,79(t, 3H).	355,45
26		(DMSO-d6) δ 9,52(s, 2H); 8,27(s, 1H); 7,28 (s, 2H); 4,5(m, 2H); 3,8(m, 4H); 3,70(m, 4H); 2,0(m, 1H); 1,9(m, 1H); 1,6(d, 3H); 0,79(t, 3H).	355,45
27		(DMSO-d6) δ 9,56(s, 2H); 8,64(s, 1H); 7,73(m, 2H); 7,50(t, 1H); 7,36(s, 2H); 7,28(m, 1H); 3,78(m, 4H); 3,73(m, 4H); 2,38(s, 3H).	389,14
28		(DMSO-d6) δ 9,46 (2 H, s); 8,25 (1H, s); 7,35 (2H, s a); 5,21-5,14 (1H, m); 3,73-3,60 (10H, m); 3,58-3,50 (1H, m); 3,39-3,30 (1H, m); 2,46 (2H, solapante).	368,17

29		(DMSO-d6) δ 9,54(s, 2H); 8,18(s, 1H); 3,66 (s, 2H); 3,78(m, 4H); 3,73(m, 4H).	369,15
30		(DMSO-d6) δ 9,54(s, 2H); 8,32 (s, 1H); 7,34 (sa, 2H); 7,16(m, 4H); 4,82(m, 1H); 3,78(m, 4H); 3,43(m, 4H); 3,21-3,0(m, 6H).	429,19
31		(DMSO-d6) δ 9,52(s, 2H); 8,21 (s, 1H); 7,33 (sa, 2H); 7,24(m, 4H); 5,35(m, 1H); 3,78(m, 4H); 3,63(m, 4H); 3,58-3,40 (m, 4H).	415,15
32		n.d.	472,18

33		(CDCl ₃) δ 9,74 (2H, s); 7,80 (1H, s); 7,39 (3H, s); 6,77 (1H, d); 5,19-5,13 (1H, m); 4,33 (1H, s a); 4,24-4,19 (1H, m); 4,09-4,04 (1H, m); 4,00 (1H, s a); 3,87-3,79 (8H, m); 2,61-2,56 (2H, m); 2,52 (3H, s).	492,19
34		(DMSO-d ₆): δ 12,83 (1H, sa, protón intercambiable con D ₂ O); 9,51 (2H, s); 8,15 (1H, s); 7,25 (2H, s, protones intercambiables con D ₂ O); 3,73-3,74 (4H, d); 3,69-3,70 (4H, d).	299,00
35		(DMSO-d ₆): δ 9,51 (2H, s); 8,27-8,25 (1H, d); 7,25 (2H, s, protón intercambiable con D ₂ O); 4,72-4,70 (1H, d); 4,51-4,46 (1H, m); 4,37-4,35 (1H, d); 3,96-3,95 (1H, d); 3,77-3,74 (1H, d); 3,65-3,63 (1H, d); 3,51-3,48 (1H, t); 3,23-3,19 (1H, m); 2,05-1,85 (2H, m); 1,54-1,52 (3H, q); 1,22-1,20 (3H, q); 0,78-0,74 (3H, q).	369,10
36		(DMSO-d ₆) δ 9,53 (2 H, s); 8,35 (1H, s); 7,37 (2H, s a); 4,37-4,31 (1H, m); 3,77 (4H, m); 3,72 (4H, m); 2,31-2,21 (2H, m); 1,99-1,91 (1H, m); 1,78-1,65 (4H, m); 1,57-1,52 (2H, m); 1,07 (3H, d, J = 7,1).	295,21

37		Mezcla de diastereómeros (2:1): (DMSO-d6): δ 9,50 (2H, s), 9,50 (2H, s); 8,26 (1H, s), 8,28 (1H, s); 7,26 (2H, s), 7,26 (2H, s); 4,95-4,92 (1H, m), 4,83-4,80 (1H, m); 3,77 (4H, s), 3,77 (4H, s); 3,71-3,69 (4H, t), 3,71-3,69 (4H, t); 2,40-2,35 (1H, m), 2,40-2,35 (1H, m); 2,30-2,13 (2H, m), 2,30-2,13 (2H, m); 2,08-2,02 (3H, m), 1,89-1,88 (1H, m), 1,77-1,70 (2H, m); 1,55-1,53 (1H, m), 1,32-1,21 (1H, m); 1,10-1,08 (3H, d), 1,04-1,02 (3H, d).	381,20
38		(DMSO-d6) δ 9,53(s, 2H); 8,55(s, 1H); 8,20 (s, 2H); 7,90(d, 2H); 7,56(t, 2H); 7,40(t, 1H); 3,77(m, 4H); 3,70(m, 4H).	375,15
39		(DMSO-d6) δ 9,52(s, 2H); 8,20(s, 1H); 7,29 (s, 2H); 5,18(m, 1H); 4,16(m, 1H); 3,96(m, 2H); 3,86(m, 1H); 3,79(m, 4H); 3,68(m, 4H); 2,43(m, 2H).	369,10
40		(MeOD) δ 9,45 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,71 (d, 3H), 0,86 (t, 3H).	369,22
41		(MeOD) δ 9,44 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 1,61 (d, 6H), 1,21 (t, 3H).	369,21

42		(MeOD) δ 9,58 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,46 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,71 (d, 3H), 0,82 (t, 3H).	434
----	---	---	-----

PRUEBAS BIOLÓGICAS

Ensayo de mTOR

- 5 Se produjeron 4eBP1 etiquetada con His y cinasa mTOR truncada en el laboratorio. Se adquirió [$\gamma^{33}\text{P}$]-ATP de Amersham (GE Healthcare). Todos los productos químicos, a menos que se establezca lo contrario, eran de Sigma-Aldrich.
- 10 Se realizaron inicialmente ensayos de fosforilación en un volumen final de 20 μl en una placa de polipropileno de 384 pocillos (Greiner). Normalmente se sometieron a prueba los compuestos a lo largo del intervalo de desde 100 μM hasta 0,006 μM , en diluciones de 8 etapas, por duplicado. Se añadieron en primer lugar 10 μl /pocillo de 2X disolución de enzima-sustrato (mTOR 1,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 4eBP1 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en 1X tampón de ensayo: Hepes 10 mM pH 7,5, NaCl 50 mM y MnCl_2 10 mM) a la placa de muestra que contenía 1 μl /pocillo de compuesto de prueba en DMSO puro. Se inició la reacción añadiendo 10 μl /pocillo de disolución de ATP 20 μM (concentración de ensayo final de ATP 10 μM y 0,4 μCi /pocillo de [$\gamma^{33}\text{P}$]-ATP). Tras 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se terminó la reacción con 40 μl /pocillo de disolución de EDTA 20 mM/ATP 1 mM.
- 15 Se transfirieron entonces 50 μl /pocillo de la mezcla de reacción detenida a una placa de filtro MultiScreenHTS-PH de 384 pocillos (Millipore) a la que se habían añadido previamente 50 μl /pocillo de ácido fosfórico al 1%. Se lavó la placa 4 veces con 120 μl /pocillo de ácido fosfórico al 0,5% mediante filtración a vacío. Finalmente, se añadieron 10 μl /pocillo de cóctel de centelleo líquido Optiphase™ SuperMix (Perkin Elmer). Tras un mínimo de 1 hora de incubación, se realizó el recuento en un contador de centelleo Wallac MicroBeta TriLux usando un modo de recuento de coincidencia con corrección de interferencias. Se define la CI_{50} como la concentración de compuesto requerida para lograr un 50% de inhibición de la actividad enzimática de la cinasa. Se muestran datos de CI_{50} en la tabla 2 a continuación.
- 20
- 25

Ensayo de PI3K

- 30 Se preparó PI3K p110 α /p85 recombinante en el laboratorio. Se adquirieron fosfatidilinositol (PtdIns), fosfatidilserina (PtdSer) y todos los demás productos químicos no especificados de Sigma-Aldrich. Se obtuvieron [$\gamma^{33}\text{P}$]-ATP y centelleador Optiphase de Perkin Elmer.
- 35 Se realizaron los ensayos en un volumen final de 25 μl en placas Maxisorp de 384 pocillos (Nunc). Se sometieron a prueba los compuestos a 8 concentraciones en dilución en serie de 3 veces, generalmente partiendo de 10 μM . Se recubrieron las placas Maxisorp con 20 μl /pocillo de una mezcla 1:1 de PtdIns y PtdSer [0,1 mg/ml de cada uno disueltos en cloroformo:etanol (3:7)] y se dejaron durante la noche en una campana extractora a temperatura ambiente (TA) para secarlas.
- 40 Se creó la reacción enzimática pipeteando 5 μl /pocillo de compuesto (en DMSO al 2,5%), 10 μl /pocillo de enzima (p110 α 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ + p85 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y 10 μl /pocillo de ATP 5 μM con [$\gamma^{33}\text{P}$]-ATP 5 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ en tampón de ensayo (concentraciones finales: p110 α 0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ATP 2 μM , [$\gamma^{33}\text{P}$]-ATP 0,05 $\mu\text{Ci}/\text{pocillo}$ en 1X tampón de ensayo: Tris-HCl 100 mM pH 7,0, NaCl 200 mM, MgCl_2 8 mM). Se incubó la reacción durante 1 hora a TA y se terminó con 30 μl /pocillo de disolución de EDTA 50 mM. Entonces se lavó la placa dos veces con TBS, se secó y se le añadieron 30 μl /pocillo de centelleador antes de contar en un instrumento MicroBeta Trilux. Se define la CI_{50} como la concentración de compuesto requerida para lograr un 50% de inhibición de la actividad enzimática de la cinasa. Se muestran datos de CI_{50} en la tabla 2 a continuación.
- 45

Tabla 2 - Datos de CI_{50} del ensayo de actividad de inhibición de PI3K y mTOR *in vitro*

Número de compuesto	CI_{50} (mTOR)*	CI_{50} (PI3K α)*	Número de compuesto	CI_{50} (mTOR)*	CI_{50} (PI3K α)*
1	++	+++	22	+++	+++

2	+++	+++	23	+++	+++
3	+++	+++	24	+++	+++
4	+	+++	25	+++	+++
5	++	+++	26	+++	+++
6	++	+++	27	+++	+++
7	+++	+++	28	++	n.d.
8	+++	+++	29	+++	+++
9	++	+++	30	+++	+++
10	+++	+++	31	+++	+++
11	++	+++	32	+++	+++
12	+++	+++	33	+++	+++
13	++	+++	34	++	+++
14	+	+++	35	+++	+++
15	+	+++	36	+++	+++
16	+	+++	37	+++	+++
17	+	+++	38	+++	+++
18	+++	+++			
19	+++	+++			
20	+++	+++			
21	+++	+++			

*+++ <1 μ M++ 1 μ M-5 μ M+ >5 μ M

n.d. no disponible

5

Ensayo de proliferación basado en células

Se demostró la eficacia biológica de la invención mediante el siguiente ensayo. Se obtuvieron de la ATCC las líneas celulares de cáncer humano PC3 y DU145 (líneas celulares de cáncer de próstata humano). Se cultivaron en los medios según las instrucciones de trabajo de la ATCC. Se sembraron células PC3 y DU145 a 1.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos, respectivamente. Se incubaron las placas a 37°C, 5% de CO₂, durante 24 h. Se trataron las células con los compuestos a diversas concentraciones durante 96 h. Se cuantificó entonces la proliferación celular usando el ensayo de proliferación celular en disolución acuosa Celltiter96 de Promega (Madison Wisconsin). Se representaron gráficamente curvas de respuesta a la dosis para determinar los valores de CI₅₀ para los compuestos usando XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). Se define la CI₅₀ como la concentración de compuesto requerida para lograr un 50% de inhibición de la proliferación celular. Los compuestos de esta invención inhibían la proliferación celular tal como se muestra en la tabla 3 a continuación. Los datos indicaban que los compuestos de esta invención son activos en la inhibición del crecimiento de células tumorales. Se muestran datos de CI₅₀ en la tabla 3 a continuación.

20

Tabla 3 - Datos de CI₅₀ del ensayo de proliferación celular basado en células

N.º de compuesto	PC3	DU145
2	+++	NT
3	NT	++
10	+++	NT
18	+++	NT
19	+++	NT
21	+++	NT
22	+++	NT

23	+++	NT
25	+++	NT
26	+++	NT
29	+++	NT
35	+++	NT
37	+++	NT
42	+++	NT

NT = no sometido a prueba ("not tested")

$CI_{50} \leq 1 \mu M$ +++

$1 \mu M < CI_{50} \leq 5 \mu M$ ++

$CI_{50} > 5 \mu M$ +

5

Efecto antineoplásico (o antitumoral) *in vivo*:

10

Puede determinarse entonces la eficacia de los compuestos de la invención usando estudios de xenoinjerto en animales *in vivo*. El modelo de xenoinjerto en animales es uno de los modelos de cáncer *in vivo* más comúnmente usados.

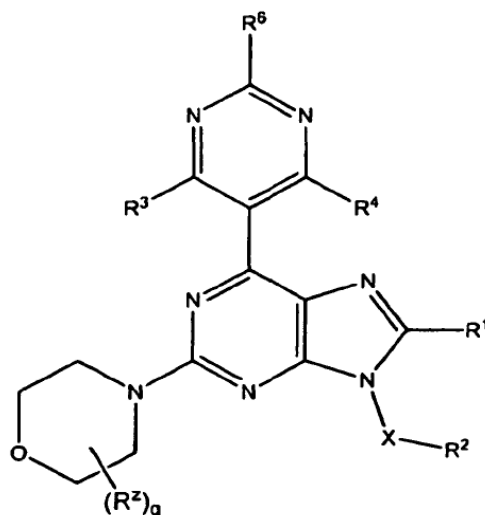
15

En estos estudios, se implantarían en ratones desnudos atímicos hembra, de 12-14 semanas de edad, por vía subcutánea en el flanco 5×10^6 células de la línea celular de cáncer de próstata humano PC-3 en Matrigel al 50% (BD Biosciences). Cuando el tumor alcanza el tamaño de 100 mm^3 , se emparejarían los ratones desnudos con xenoinjerto en diversos grupos de tratamiento. Se disolverían los inhibidores de cinasas seleccionados en vehículos apropiados y se administrarían a los ratones desnudos con xenoinjerto por vía intraperitoneal o por vía oral diariamente durante 28 días. El volumen de dosificación será de 0,01 ml/g de peso corporal. Se calculará el volumen tumoral dos veces a la semana tras la inyección usando la fórmula: Volumen (mm^3) = $(a^2 \times l)/2$, en la que a = anchura y l = longitud en mm de un tumor MV4-11. Los compuestos de esta invención que se han sometido a prueba muestran una reducción significativa en el volumen tumoral en relación con controles tratados con vehículo sólo. El resultado indicará por tanto que los compuestos de esta invención son eficaces en el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO_2 , CN, NH_2 , alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, alquiloxilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenoiloxilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinoiloxilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquiloxilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenoiloxilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenoiloxilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, ariloxilo C_8-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroariloxilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, SR^8 , SO_3H , $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 , $SONR^8R^9$, SOR^8 , COR^8 , $COOH$, $COOR^8$, $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , NR^8COOR^9 , $NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^8R^9$, NR^8R^9 y acilo;

25 R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, OH, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, OR^8 , $OCOR^8$, CH_2OH , NH_2 , NR^8R^9 , NR^8COR^9 y $NR^8SO_2R^9$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR^8 , $OCOR^8$, CH_2OH , NH_2 , NR^8R^9 , NR^8COR^9 y $NR^8SO_2R^9$; o

30 R^8 y R^9 cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos forman un resto cíclico opcionalmente sustituido;

35 cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_8-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

40 cada R^z se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_8 -alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 y di(alquil C_1-C_8)-aminoalquilo C_1-C_6 ;

q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

45 X es un grupo de fórmula $(CR^{10})_m$;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

en la que cada sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: F, Br, Cl, =O, =S, -CN, metilo, trifluoro-metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH₂, -NO₂, fenoxilo, hidroxilo, metoxilo, trifluoro-metoxilo, etoxilo y metilendioxilo,

o un N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

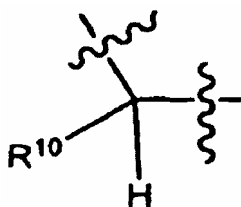
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que q es 0.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R³ es H.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁴ es H.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que m es 1, y en el que un R¹⁰ es H y X es un grupo de fórmula:



en la que R¹⁰ es tal como se define en la reivindicación 1.

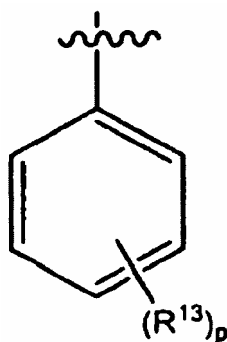
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ es H.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁶ es NH₂.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en H, ciano, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que el arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido es un grupo de fórmula



en la que:

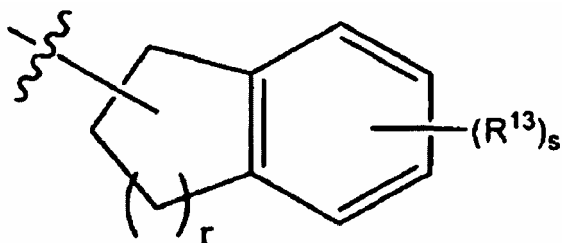
p es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: F, Br, Cl, =O, =S, -CN, metilo, trifluoro-metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH₂, -NO₂, fenoxilo, hidroxilo, metoxilo,

trifluoro-metoxilo, etoxilo y metilendioxilo;

o

5 en el que el arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido es un grupo de fórmula:



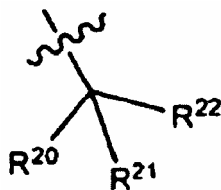
en la que:

10 R^{13} es tal como se definió anteriormente;

s es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

15 r es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2 y 3.

12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido de fórmula:

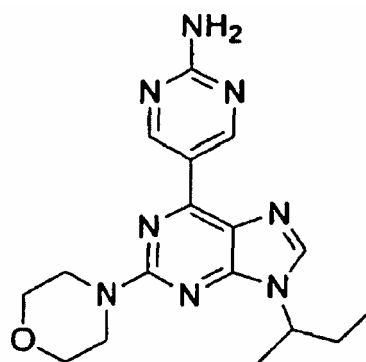
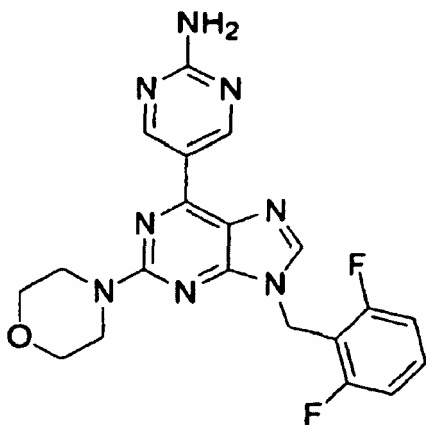


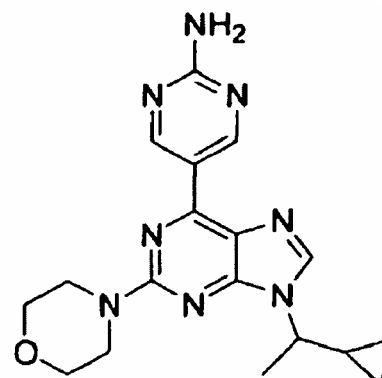
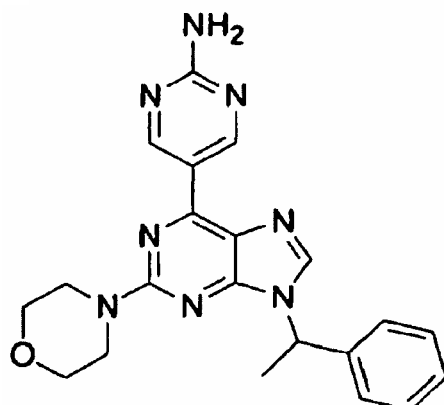
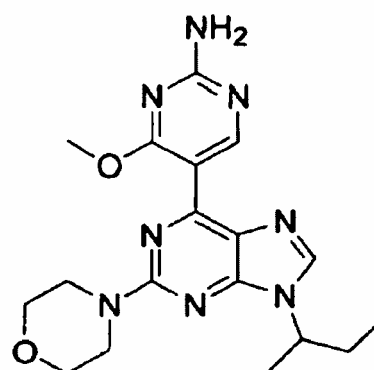
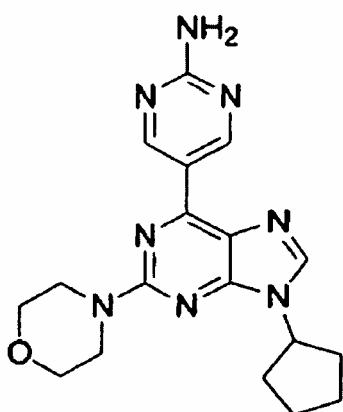
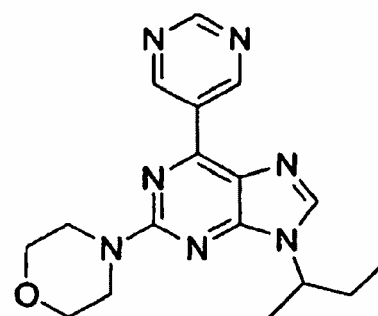
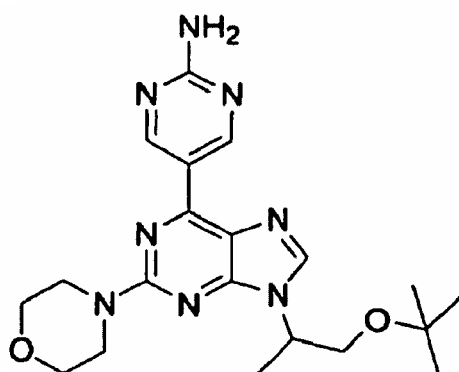
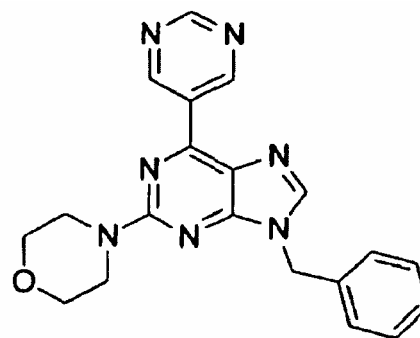
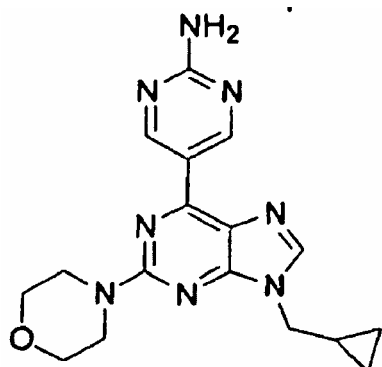
20 en la que R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Br, Cl, =O, =S, -CN, metilo, trifluoro-metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH_2 , $-NO_2$, fenoxilo, hidroxilo, metoxilo, trifluoro-metoxilo, etoxilo y metilendioxilo.

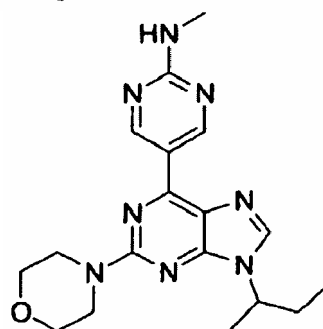
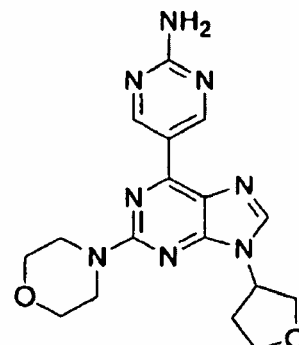
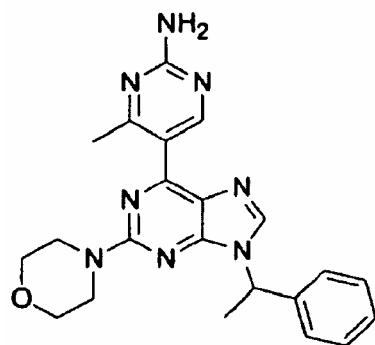
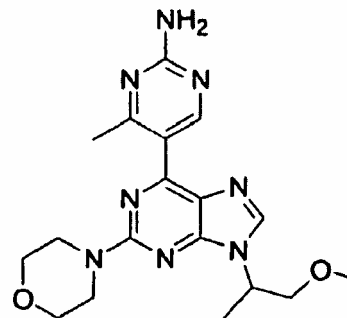
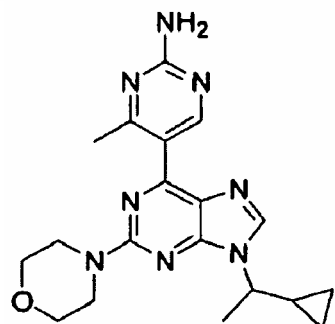
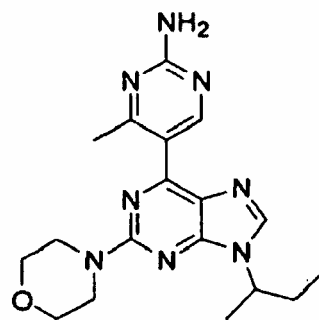
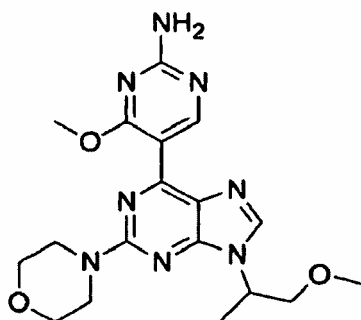
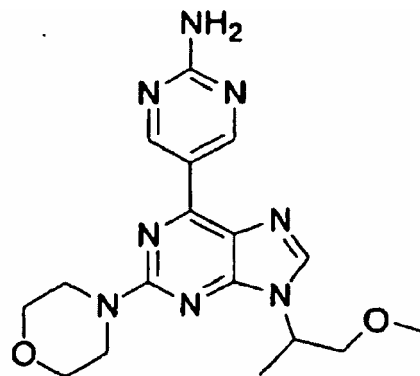
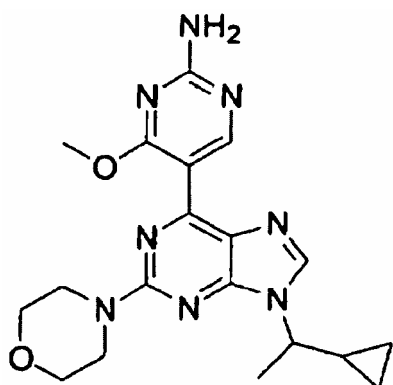
13. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R^2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, propilo, 3,3-dimetil-propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 3-metilciclopentilo, ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, ciano, metoximetilo, butoximetilo, t-butoximetilo y tetrahidrofuran-3-ilo.

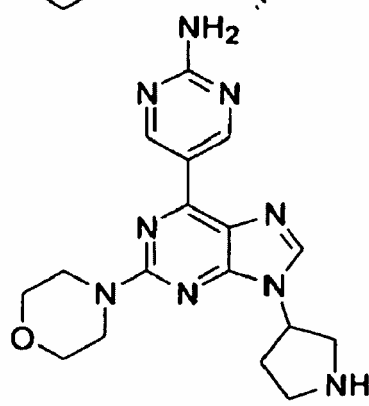
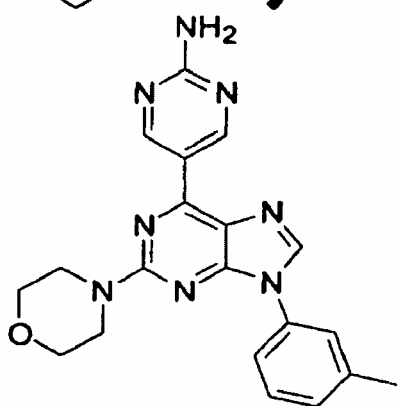
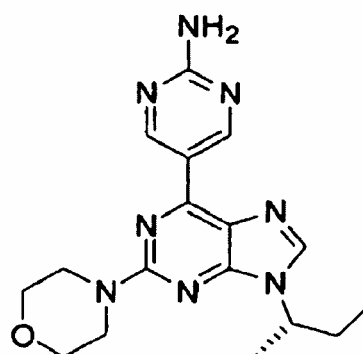
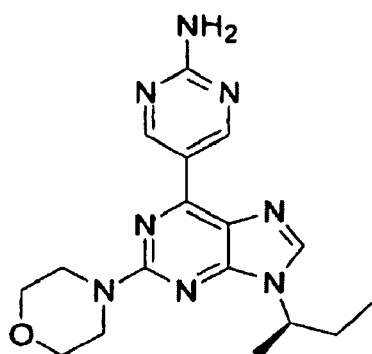
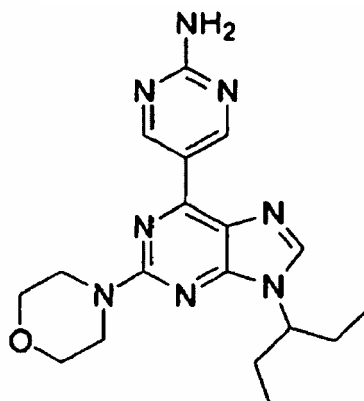
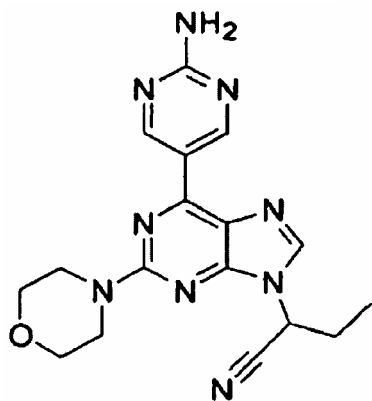
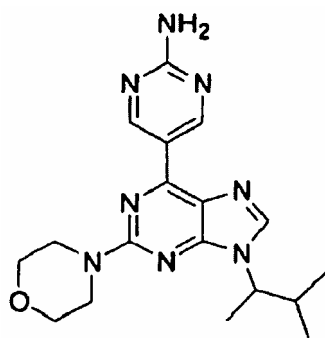
30

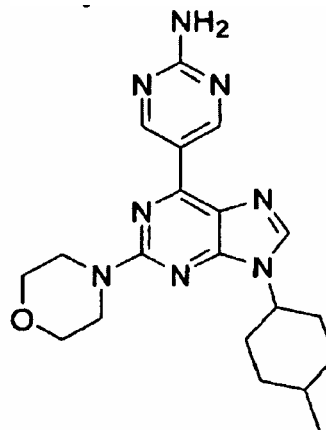
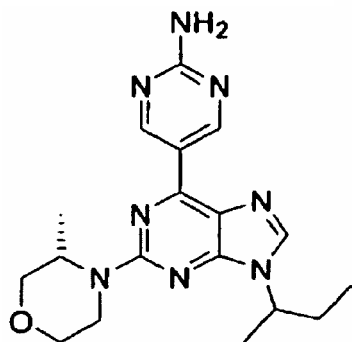
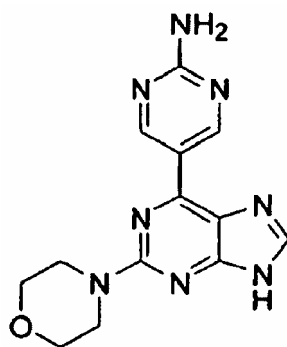
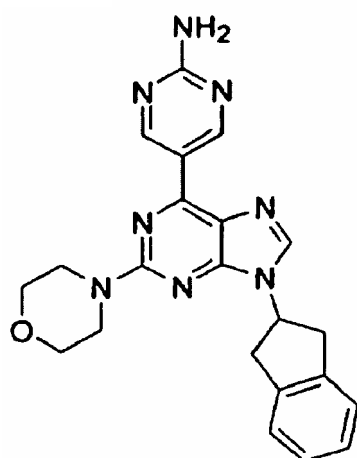
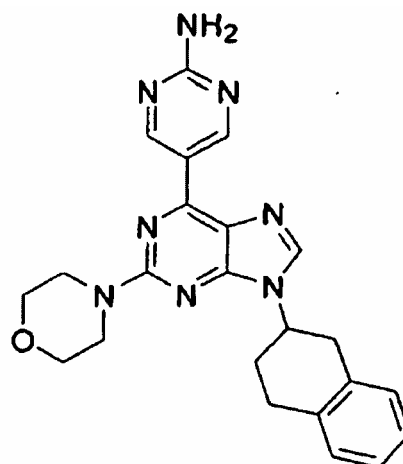
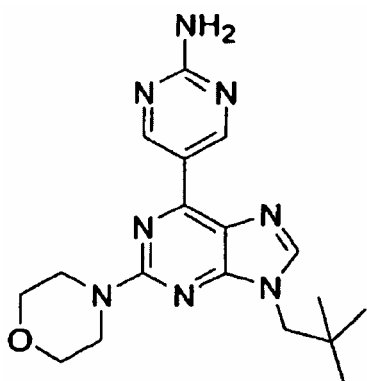
14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

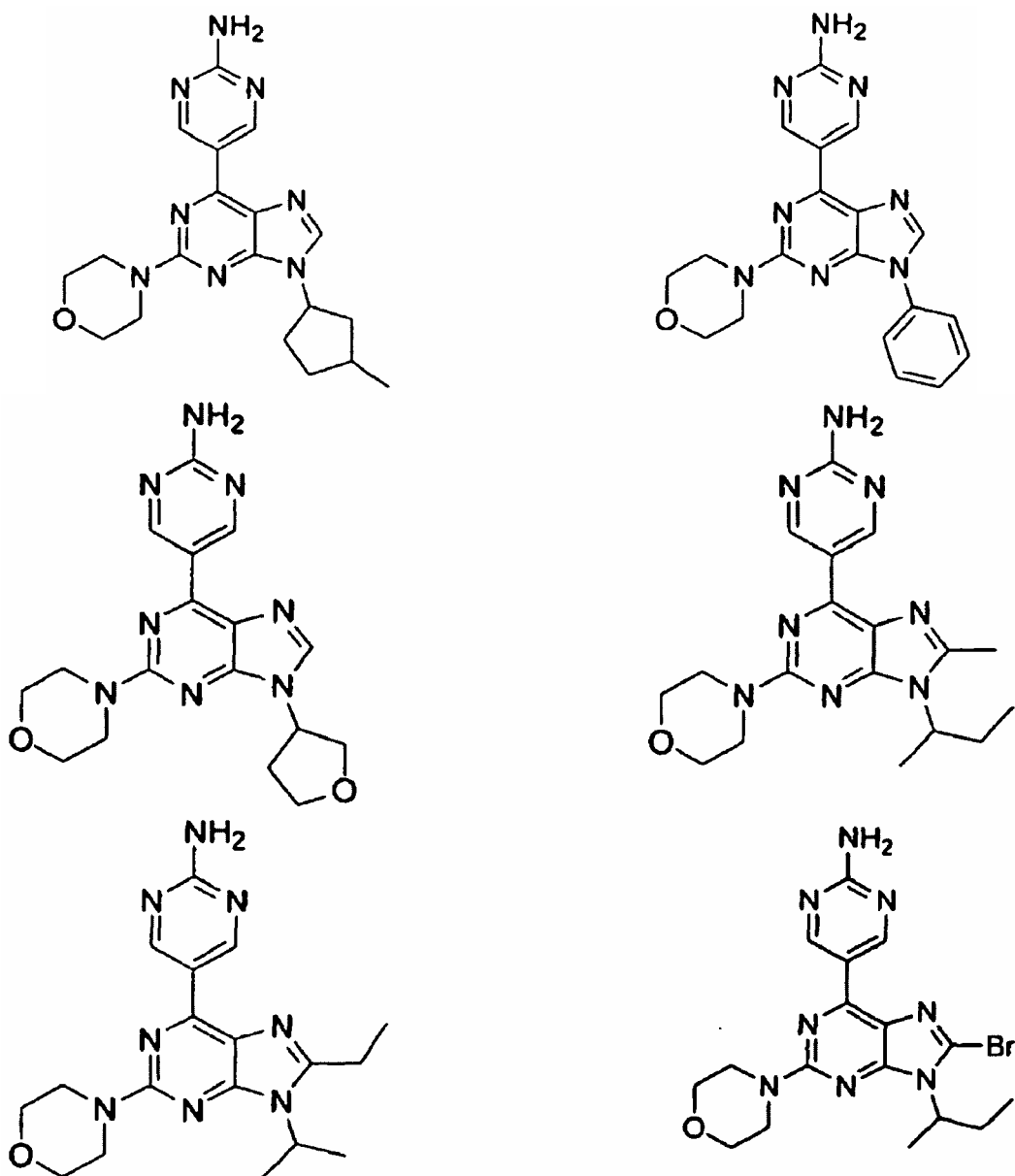












5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Composición farmacéutica que incluye un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 16. Método de inhibición de una o más proteína cinasa(s) *in vitro* seleccionada(s) del grupo que consiste en una serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma, incluyendo el método exponer la proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma o un equivalente funcional de la misma a una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

15 17. Método según la reivindicación 16, en el que la serina/treonina proteína cinasa o un fragmento o complejo de la misma es una mTOR proteína cinasa o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma.

20 18. Método según la reivindicación 16, en el que la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma.

19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para tratar un estado seleccionado del grupo que consiste en cáncer, un estado precanceroso o hiperplasia, una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria y una enfermedad soportada por neovascularización excesiva.

25

20. Compuesto según la reivindicación 19, en el que el estado es cáncer.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer hematológico tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia verdadera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, síndromes mielodisplásicos, trastorno de células plasmáticas, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma y estados hiperproliferativos tales como psoriasis y reestenosis; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal y de la vulva, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de la vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias tal como cáncer de próstata, cáncer de riñón y renal; cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de la uretra, cáncer de pene; cáncer de piel tal como melanoma; tumor cerebral tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependimoma, gliomas del tronco encefálico, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma laríngeo; cáncer de las vías respiratorias tal como carcinoma de pulmón (NSCLC y SCLC), mesotelioma; enfermedad ocular tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelética; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide.

22. Compuesto según la reivindicación 19, en el que el estado es un estado precanceroso o hiperplasia.

23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que el estado se selecciona del grupo que consiste en poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia del cuello uterino, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis actínica y solar, queratosis seborreica y queratoacantoma.

24. Compuesto según la reivindicación 19, en el que el estado es una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria o una enfermedad soportada por neovascularización excesiva.

25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que el estado se selecciona del grupo que consiste en los siguientes: encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, agranulocitosis, asma alérgica, encefalomiелitis alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, alopecia senil, aneritroplasia, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de aortitis, anemia aplásica, dermatitis atópica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Baló, enfermedad de Basedow, enfermedad de Behcet, asma bronquial, síndrome de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Cogan, córnea cónica, leucoma corneal, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, enfermedad de Crohn, eosinofilia cutánea, linfoma de células T cutáneo, eritema multiforme por dermatitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, síndrome de Dressler, distrofia epitelial de la córnea, dermatitis eccematosa, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, epidermolísis ampollosa, síndrome de Evans, alveolitis fibrosante, pénfigo gestacional, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, síndrome hemolítico urémico, queratitis herpética, ictiosis vulgar, neumonía intersticial idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Kawasaki, queratitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Lambert-Eaton, leucodermia vulgar, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de Lyme, enfermedad de IgA lineal, degeneración macular, anemia megaloblástica, enfermedad de Meniere, úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, miositis múltiple, escleritis múltiple, miastenia grave, enterocolitis necrotizante, neuromielitis óptica, pénfigo ocular, síndrome opsoclono-mioclono, tiroiditis de Ord, hemoglobulinuria nocturna paroxística, síndrome de Parsonage-Turner, pénfigo, periodontitis, anemia perniciosa, alergias al polen, síndrome autoinmunitario poliglandular, uveítis posterior, cirrosis biliar primaria, proctitis, colitis pseudomembranosa, psoriasis, enfisema pulmonar, piodermia, síndrome de Reiter, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleritis, síndrome de Sezary, síndrome de Sjogren, endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Tolosa-Hunt, diabetes mellitus tipo I, colitis ulcerosa, urticaria, conjuntivitis primaveral, vitíligo, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y granulomatosis de Wegener.

26. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la prevención o el tratamiento de un estado proliferativo en un sujeto.

27. Compuesto según la reivindicación 26, en el que el estado es cáncer, y en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer hematológico tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia verdadera, trombocitopenia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, síndromes mielodisplásicos, trastorno de células plasmáticas, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal y de la vulva, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de la vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias tal como cáncer de próstata, cáncer de riñón y renal; cáncer de la

- 5 vejiga urinaria, cáncer de la uretra, cáncer de pene; cáncer de piel tal como melanoma; tumor cerebral tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependimoma, gliomas del tronco encefálico, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma laríngeo; cáncer de las vías respiratorias tal como carcinoma de pulmón (NSCLC y SCLC), mesotelioma; enfermedad ocular tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelética; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide.