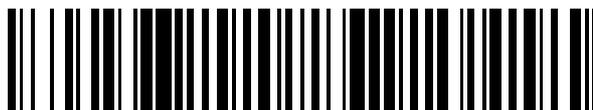


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 068**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 08742864 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2142544**

54 Título: **Compuestos de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona como inhibidores de PI3K-alfa para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

11.04.2007 US 911160 P

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

11.10.2013

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (100.0%)
210 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**BUHR, CHRIS A. y
WANG, LONGCHENG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 068 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

Compuestos de pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona como inhibidores de PI3K-alfa para el tratamiento del cáncer

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Los solicitantes reivindican la prioridad según 35 U.S.C. 119(e) para la Solicitud provisional en tramitación con la presente, nº 60/911.160 presentada el 11 de abril de 2007.

Campo de la invención

Esta invención se refiere al campo de las proteína cinasas y sus inhibidores. En particular, la invención se refiere a inhibidores de las rutas de señalización de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), y a métodos de uso de los mismos.

Antecedentes

10 La fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K α), una cinasa de lípidos con especificidad dual, está compuesta de una subunidad reguladora de 85 kDa y una subunidad catalítica de 110 kDa. La proteína codificada por este gen representa la subunidad catalítica, que utiliza el ATP para fosforilar las PtdIns, PtdIns4P y PtdIns(4,5)P₂. El PTEN (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato-3-fosfatasa), un depresor tumoral que inhibe el crecimiento celular mediante
15 múltiples mecanismos, puede desfosforilar el PIP₃, el principal producto de PIK3CA. El PIP₃, a su vez, es necesario para la traslocación de la proteína cinasa B (AKT1, PKB) a la membrana celular, donde es fosforilada y activada por las cinasas corriente arriba. El efecto de PTEN sobre la muerte celular está mediado por la ruta de PIK3CA/AKT1,

La PI3K α ha sido implicada en el control de la reorganización citoesquelética, de la apoptosis, del tráfico vesicular, de los procesos de proliferación y diferenciación. El aumento del número de copias y de la expresión de PIK3CA o de mutaciones de activación en la subunidad catalítica p110a de PI3KCA se asocian con una serie de tumores
20 malignos tales como el cáncer de ovario (Campbell et al., Cancer Res 2004, 64, 7678-7681; Levine et al., Clin Cancer Res 2005, 11, 2875-2878; Wang et al., Hum Mutat 2005, 25, 322; Lee et al., Gynecol Oncol 2005, 97, 26-34), cáncer de cuello uterino, cáncer de mama (Bachman, et al. Cancer Biol Ther 2004, 3, 772-775; Levine, et al., *supra*; Li et al., Breast Cancer Res Treat 2006, 96, 91-95; Saal et al., Cancer Res 2005, 65, 2554-2559; Samuels and Velculescu, Cell Cycle 2004, 3, 1221-1224), cáncer colorrectal (Samuels, et al. Science 2004, 304, 554; Velho et al.
25 Eur J Cancer 2005, 41, 1649-1654), cáncer endometrial (Oda et al. Cancer Res. 2005, 65, 10669-10673), carcinomas gástricos (Byun et al., Int J Cancer 2003, 104, 318-327; Li et al., *supra*; Velho et al., *supra*; Lee et al., Oncogene 2005, 24, 1477-1480), carcinoma hepatocelular (Lee et al., id.), cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas (Tang et al., Lung Cancer 2006, 51, 181-191; Masion et al., Am J), carcinoma de tiroides (Wu et al., J Clin Endocrinol Metab 2005, 90, 4688-4693), leucemia mielógena aguda (AML) (Sujobert et al., Blood 1997, 106,
30 1063-1066), leucemia mielógena crónica (CML) (Hickey and Cotter J Biol Chem 2006, 281, 2441-2450), y glioblastomas (Hartmann et al. Acta Neuropathol (Berl) 2005, 109, 639-642; Samuels et al., *supra*). El documento WO 96/34867 describe 6-aril-pirido[2,3-d]pirimidinas y su uso como inhibidores de las proteína tirosina cinasas. El documento WO 2005/105801 describe pirido[2,3-D]pirimidin-7-onas sustituidas con pirrolilo y su uso como agentes terapéuticos.

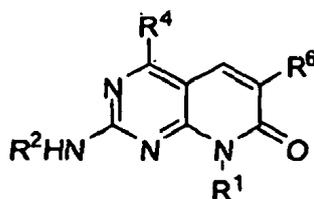
35 A la vista del importante papel de la PI3K α en procesos biológicos y en enfermedades, son deseables los inhibidores de esta proteína cinasa.

Compendio de la invención

El siguiente texto solamente resume ciertos aspectos de la invención y no pretende ser de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen más completamente más adelante. En el caso de
40 discrepancia entre la descripción expresa de esta memoria descriptiva y las referencias incorporadas como referencia, predominará la descripción expresa de esta memoria descriptiva.

La invención proporciona compuestos que inhiben, regulan, y/o modulan la PI3K que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en los seres humanos. Esta invención proporciona también
45 métodos para preparar el compuesto, dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en los seres humanos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Un primer aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo, en donde

R¹ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

5 R² es hidrógeno o alquilo;

R⁴ es alquilo;

R⁶ es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R⁹;

10 cada R⁹, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcocarbonilo, aminoalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo, o heteroarilo y donde los cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cada uno de ellos solo o como parte de otro grupo dentro de R⁹, están independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino.

15 En un segundo aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 En un tercer aspecto, se describe aquí un método de inhibición de la PI3K, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la fórmula I o un isómero individual del mismo, opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o poner en contacto una célula con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o de un isómero individual del mismo y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

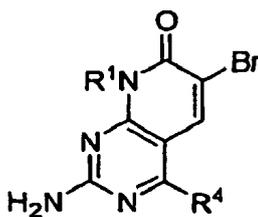
En un cuarto aspecto se describe aquí un método de inhibición de la actividad *in vivo* de PI3K α , comprendiendo el método administrar a un paciente una cantidad eficaz inhibidora de PI3K α de un compuesto de la fórmula I o de un isómero individual del mismo, opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o administrar una composición farmacéutica del mismo.

25 En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto del primer aspecto de la invención opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en medicina.

30 En un sexto aspecto, la invención se dirige a un compuesto del primer aspecto de la invención opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, dicho uso es en combinación con uno o más tratamientos seleccionados entre cirugía, uno o más agentes quimioterapéuticos, una o más terapias hormonales, uno o más anticuerpos, una o más inmunoterapias, terapia de yodo radiactivo, y radiación.

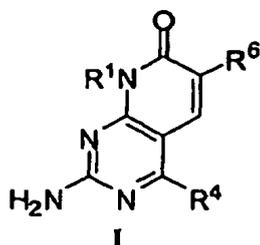
Un séptimo aspecto de la invención se dirige a un procedimiento para preparar un un compuesto del primer aspecto de la invención, que comprende:

(a) hacer reaccionar un intermedio de la fórmula 1:



1

en la que R^1 , R^2 , y R^4 son como se definen en el primer aspecto de la invención; con un intermedio de la fórmula $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$ o $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ donde R^6 y R^9 son como se definen en el primer aspecto de la invención, para dar un compuesto de la fórmula I:



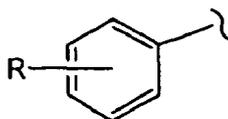
- 5 (b) opcionalmente modificar además uno de los grupos R^1 , R^2 , R^4 , y R^6 ; y
(c) opcionalmente formar una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y definiciones

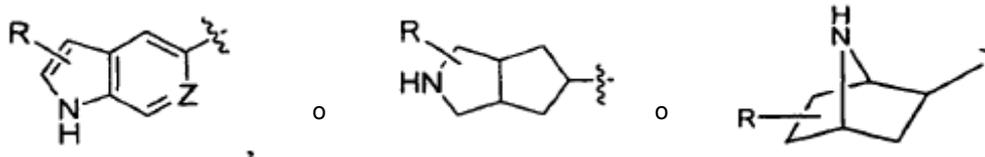
Las siguientes abreviaturas y términos tienen en todo el texto el significado indicado:

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
br	ancho
°C	grados Celsius
c-	ciclo
CBZ	CarboBenZoxi = benciloxicarbonilo
d	doblete
dd	doblete de doblete
dt	doblete de triplete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno
EI	ionización por impacto de electrones
EtOAc	acetato de etilo
g	gramo(s)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
L	litro(s)
M	molar o molaridad
m	multiplete
MeOH	metanol



entonces, a menos que se defina otra cosa, un sustituyente "R" puede estar sobre cualquier átomo del sistema de anillos, asumiendo el reemplazamiento de un hidrógeno representado, implicado, o definido expresamente procedente de uno de los átomos del anillo, con tal de que se forme una estructura estable.

- 5 Si un grupo "R" se representa como flotante en un sistema de anillos condensados, como por ejemplo en las fórmulas:



- 10 entonces, a menos que se defina otra cosa, un sustituyente "R" puede estar sobre cualquier átomo del sistema de anillos condensados, asumiendo el reemplazamiento de un hidrógeno representado (por ejemplo el -NH- de la fórmula anterior), un hidrógeno implicado (por ejemplo como en la fórmula anterior, donde los hidrógenos no se muestran pero se entiende que están presentes), o un hidrógeno expresamente definido (por ejemplo cuando en la fórmula anterior, "Z" es igual a =CH-) procedente de uno de los átomos del anillo, con tal de que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede estar sobre cualquiera de los anillos de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillos condensados. En la fórmula representada antes, cuando y es 2
15 por ejemplo, entonces los dos "R" pueden estar sobre cualquiera de los dos átomos del sistema de anillos, asumiendo de nuevo que cada uno reemplaza un hidrógeno representado, implicado, o expresamente definido sobre el anillo.

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



- 20 donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, asumiendo que cada uno reemplaza un hidrógeno realmente representado, implicado, o expresamente definido sobre el anillo; entonces, a menos que se defina otra cosa, cuando la estructura resultante es estable, pueden estar dos "R" sobre el mismo carbono. Un ejemplo sencillo es cuando R es un grupo metilo; entonces puede existir un dimetilo geminal sobre un carbono del anillo representado (un carbono "anular").

- 25 "Acilo" significa un radical -C(O)R en el que R es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo, como se definen aquí, p.ej., acetilo, trifluorometilcarbonilo, o 2-metoxietilcarbonilo, y similares.

- 30 "Acilamino" significa un radical -NRR' en el que R es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, o alcoxi y R' es acilo, como se define aquí.

"Aciloxi" significa un radical -OR en el que R es acilo, como se define aquí, p.ej. cianometilcarbonilo, y similares.

- 35 "Administración" y sus variantes (p.ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más de otros agentes activos (p.ej., cirugía, radiación, y quimioterapia, etc.), "administración" y sus variantes se entiende que cada uno incluye la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y los otros agentes.

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

- "Alcoxi" significa un grupo -OR en el que R es un grupo alquilo como se define aquí. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.
- "Alcoxialquilo" significa un grupo alquilo, como se define aquí, sustituido con al menos uno preferiblemente uno, dos, o tres, grupos alcoxi como se definen aquí. Los ejemplos representativos incluyen metoximetilo y similares.
- 5 "Alcoxicarbonilo" significa un grupo -C(O)R en el que R es alcoxi, como se define aquí.
- "Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal saturado de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado saturado de tres a 6 átomos de carbono, p.ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isómeras), o pentilo (incluyendo todas las formas isómeras), y similares.
- 10 "Alquilamino" significa un grupo -NHR en el que R es alquilo, como se define aquí.
- "Alquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos alquilamino, como se define aquí.
- "Alquilaminoalquiloxi" significa un grupo -OR en el que R es alquilaminoalquilo, como se define aquí.
- "Alquilcarbonilo" significa un grupo -C(O)R en el que R es alquilo, como se define aquí.
- 15 "Alquinilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado ramificado monovalente de tres a 6 átomos de carbono cuyo radical contiene al menos un triple enlace, p.ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares.
- "Amino" significa -NH₂.
- "Aminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con al menos uno, específicamente uno, dos o tres, grupos amino.
- 20 "Aminoalquiloxi" significa un grupo -OR en el que R es aminoalquilo, como se define aquí.
- "Ariilo" significa un anillo monocarbocíclico o bicarbocíclico monovalente de seis a catorce miembros, en donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos del anillo bicíclico es aromático. A menos que se indique otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada sobre cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, como permiten las reglas de valencia. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo, e indanilo, y similares.
- 25 "Ariilalquilo" significa un radical alquilo, como se define aquí, sustituido con uno o dos grupos ariilo, como se define aquí, p.ej., bencilo y fenetilo, y similares.
- "Ariiloxi" significa un grupo -OR en el que R es ariilo, como se define aquí.
- 30 "Carboxialquilo" significa un grupo alquilo, como se define aquí, sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos grupos -C(O)OH.
- "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente monocíclico o bicíclico condensado, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático), de tres a diez átomos de carbono en el anillo. El radical hidrocarbonado bicíclico condensado incluye sistemas de anillo con puente. A menos que se indique otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada sobre cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, como permiten las reglas de valencia. Uno o dos átomos de carbono del anillo pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. Más específicamente, el término cicloalquilo incluye, pero no se limita a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo, o ciclohex-3-enilo, y similares.
- 35 "Cicloalquiloalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos grupos cicloalquilo como se define aquí.
- 40 "Dialquilamino" significa un radical -NRR' en el que R y R' son alquilo como se define aquí, o un derivado N-óxido, o un derivado protegido del mismo, p.ej., dimetilamino, dietilamino, N,N-metilpropilamino o N,N-metiletilamino, y similares.
- "Dialquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos dialquilamino, como se define aquí.
- 45 "Dialquilaminoalquiloxi" significa un grupo -OR en el que R es dialquilaminoalquilo, como se define aquí. Los ejemplos representativos incluyen 2-(N,N-dietilamino)-etiloxi, y similares.
- "Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalcoxi" significa un grupo -OR' en el que R' es haloalquilo como se define aquí, p.ej., trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y similares.

"Haloalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos, específicamente uno a cinco átomos de halo, p.ej., trifluorometilo, 2-cloroetilo, y 2,2-difluoroetilo, y similares.

5 "Heteroarilo" significa un radical monovalente monocíclico, bicíclico condensado, o tricíclico condensado, de 5 a 14 átomos en el anillo que contiene uno, específicamente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de -O-, -S(O)_n (n es 0, 1, o 2), -N-, -N(R^x)-, y los restantes átomos del anillo son carbono, en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos condensados que comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono del anillo de cualquiera de los anillos no aromáticos que comprenden un radical bicíclico o tricíclico pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. R^x es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo. El radical bicíclico condensado incluye sistemas de anillos con puentes. A menos que se indique otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada sobre cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, como permiten las reglas de valencia. Cuando el punto de valencia se localiza sobre el nitrógeno, R^x está ausente. Más específicamente, el término heteroarilo incluye pero no se limita a 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, y similares), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo, cinolinilo, indolizínilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo o tetrahidroisoquinolin-6-ilo, y similares), pirrolo[3,2-c]piridinilo (incluyendo, por ejemplo, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-c]piridin-7-ilo, y similares), benzopirranilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, y los derivados de los mismos, o N-óxido o un derivado protegido de los mismos. El término "heteroarilo" incluye, pero no se limita al término "heteroarilo de 5 o 6 miembros"

25 "Heteroátomo" se refiere a O, S, N, y P.

"Heterocicloalquilo" significa un grupo monovalente monocíclico saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 8 átomos en el anillo o un grupo monovalente bicíclico condensado saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 5 a 12 átomos en el anillo en el cual hay uno o más, específicamente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de O, S(O)_n (n es 0, 1, o 2), N, N(R^y) (donde R^y es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo), siendo los restantes átomos del anillo carbono. Uno o dos átomos de carbono del anillo pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. El radical bicíclico condensado incluye sistemas de anillos con puentes. A menos que se indique otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada sobre cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, como permiten las reglas de valencia. Cuando el punto de valencia se localiza sobre un átomo de nitrógeno, R^y está ausente. Más específicamente el término heterocicloalquilo incluye, pero no se limita a azetidínilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, tetrahidropirranilo, 2-oxopiperidinilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, perhidroazepínilo, pirazolidínilo, imidazolidínilo, imidazolidínilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, oxazolinilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolinilo, tiazolidínilo, quinuclidínilo, isotiazolidínilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo, y tetrahidropirranilo, y los derivados de los mismos, o N-óxido o un derivado protegido de los mismos. El término "heterocicloalquilo" incluye, pero no se limita al término "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;" sin embargo, cuando se usa "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;" significa específicamente un anillo de heterocicloalquilo que contiene cinco o seis miembros en el anillo y que puede incluir isómeros individuales y mezclas de isómeros.

45 "Heterocicloalquilalquilo" significa un radical alquilo, como se define aquí, sustituido con uno o dos grupos heterocicloalquilo, como se define aquí, p.ej., morfolinilmetilo, N-pirrolidiniletilo, y 3-(N-azetidínil)propilo, y similares.

50 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito a continuación puede tener lugar o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia tiene lugar y casos en los que no. Los expertos en la técnica entenderán que con respecto a cualquier molécula descrita como conteniendo uno o más sustituyentes opcionales, solamente se intenta incluir los compuestos estéricamente prácticos y/o sintéticamente posibles.

55 "Alquilo opcionalmente sustituido" significa un radical alquilo, como se define aquí, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, en otro ejemplo uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos, seleccionados independientemente de alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, cianoalquilaminocarbonilo, alcoxi, alquenilo, hidroxilo, hidroxialcoxi, halo, carboxilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, alquil-S(O)₂-, alquenil-S(O)₂-, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-NR^c (donde R^c es hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, alquenilo, o cianoalquilo), alquilaminocarbonilo,

dialquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquiloxi, dialquilaminoalquiloxi, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxi, y $-C(O)NR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo).

5 "Alquenilo opcionalmente sustituido" significa un radical alquenilo, como se define aquí, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, específicamente uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos, seleccionados independientemente de alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, cianoalquilaminocarbonilo, alcoxi, alqueniloxi, hidroxilo, hidroxialcoxi, halo, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquil-S(O)₂, alquenil-S(O)₂,
10 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-NR^c-(donde R^c es hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo), alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquiloxi, dialquilaminoalquiloxi, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxi, y $-C(O)NR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo).
15

"Heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido" significa un grupo heterocicloalquilo, como se define aquí y donde el anillo comprende cinco o seis átomos, opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de acilo, acilamino, aciloxi, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxilo, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi, ciano, alquilio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi, o arilo es pentafluorofenilo. Dentro de los sustituyentes opcionales del "heterocicloalquilo", el alquilo y alquenilo, ya sean solos o como parte de otro grupo (incluyendo, por ejemplo, el alquilo en alcoxicarbonilo), están independientemente opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco halo.
20

25 El "rendimiento" para cada una de las reacciones descritas aquí se expresa como porcentaje del rendimiento teórico.

"Inhibidor de AKT" incluye, por ejemplo, LY294002, PKC 412, perifosina, los compuestos de la Tabla 2a, los compuestos de la Tabla 2b, y los compuestos descritos en los documentos WO 2006/071819 y WO05/117909. Estas referencias describen también los ensayos *in vitro* que se pueden usar para determinar la actividad inhibidora de AKT.

30 "Agente alquilante" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, carmustina, estreptozocina, fotemustina, lomustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, BBR3464, busulfán, dacarbazina, mecloretamina, procarbazona, temozolomida, TioTEPA, y uramustina.

"Anticuerpo" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: un anticuerpo anti IGF1R (incluyendo, por ejemplo, IGF-1R A12 MoAb, 19D12, h7C10 y CP-751871), un anticuerpo anti EGFR (incluyendo, por ejemplo, cetuximab (Erbix®) y panitumumab), un anticuerpo ErbB2 (incluyendo, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®)), un anticuerpo VEGF (incluyendo, por ejemplo, bevacizumab (Avastin®)), un anticuerpo IgG1 (incluyendo, por ejemplo, ibritumomab (tiuxetan)), un anticuerpo anti CD20 (incluyendo, por ejemplo, rituximab y tositumomab), un anticuerpo anti CD33 (incluyendo, por ejemplo, gemtuzumab y gemtuzumab ozogamicina), y un anticuerpo anti CD52 (incluyendo, por ejemplo, alemtuzumab).
35

40 "Antimetabolito" incluye, por ejemplo, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, tioguanina, capecitabina, citarabina, fluorouracilo (administrado con o sin leucovorina o ácido folínico), y gemcitabina.

"Agente antimicrotúbulos" incluye, por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vinflunina, y vindesina.

45 "Inhibidor de aromatasa" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: aminoglutetimida, anastrozol (Arimidex®), letrozol (Femara®), exemestano (Aromasin®), y formestano (Lentaron®).

"Cáncer" se refiere a enfermedades proliferativas celulares, incluyendo pero sin limitarse a: Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hanlartoma condromatoso, inesotelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga
50
55

y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Huesos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor cordoma de células gigantes malignas, osteocordroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma del cuello uterino, displasia pre-tumoral del cuello uterino), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrional), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicos: sangre (leucemia mielóide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, molas displásicas nevus, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; Glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y cáncer de mama. Por lo tanto, el término "célula cancerosa" como se usa aquí, incluye una célula afectada por una cualquiera de las enfermedades identificadas anteriormente.

"Agente quimioterapéutico" incluye, pero no se limita a un inhibidor de AKT, un agente alquilante, un antimetabolito, un agente antimicrotúbulo, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de c-KIT, un inhibidor de cMET, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de ErbB2, un inhibidor de Flt-3, un inhibidor de HSP90, un inhibidor de IGF1R, un platino, un inhibidor de Raf, rapamicina, un análogo de rapamicina, un inhibidor del receptor de tirosina cinasa, un taxano, un inhibidor de la topoisomerasa, un inhibidor de SRC y/o ABL cinasa, y un inhibidor de VEGFR. Los expertos en la técnica pueden preparar una sal, solvato, y/o hidrato farmacéuticamente aceptable, de un agente quimioterapéutico y dicha sal, solvato, y/o hidrato del mismo se puede usar en la práctica de la invención.

"Inhibidor de c-KIT" incluye, por ejemplo, imatinib, sunitinib, nilotinib, AMG 706, sorafenib, los compuestos de la Tabla 3b, los compuestos de la Tabla 3c, los compuestos de la Tabla 8, los compuestos de la Tabla 9, y los compuestos descritos en los documentos WO 2006/108059, WO/2005/020921, WO/2006/033943, y WO 2005/030140.

"Inhibidor de cMET" incluye, por ejemplo, los compuestos de la Tabla 3a, los compuestos de la Tabla 3b, los compuestos de la Tabla 3c, los compuestos descritos en los documentos WO06/108059, WO 2006/014325, y WO 2005/030140.

"Inhibidor de EGFR" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: pelitinib, lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474, vandetinib), AEE788 y HKI-272, EKB-569, CI-1033, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, los compuestos de la Tabla 4, los compuestos de la Tabla 7, y los compuestos descritos en los documentos WO 2004/006846 y WO 2004/050681.

"Inhibidor de ErbB2" incluye, por ejemplo, lapatinib (GW572016), PKI-166, canertinib, CI-1033, HKI272, y EKB-569.

"Inhibidor de Flt-3" incluye, por ejemplo, CEP-701, PKC 412, MLN 518, sunitinib, sorafenib, los compuestos de la Tabla 3a, los compuestos de la Tabla 3b, los compuestos de la Tabla 3c, los compuestos de la Tabla 9, y los compuestos descritos en los documentos WO 2006/108059, WO/2006/033943, WO 2006/014325, y WO 2005/030140.

"Terapia de hormonas" y "terapia hormonal" incluyen, por ejemplo, el tratamiento con uno o más de los siguientes: esteroides (p.ej. dexametasona), finasterida, tamoxifeno, y un inhibidor de la aromatasa.

"Inhibidor de HSP90" incluye, por ejemplo, 17-AAG, 17-DMAG, geldanamicina, 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida [NVP-AUY922 (VER 52296)], 6-cloro-9-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-2-amina (CNF2024, denominado también BII021), los compuestos descritos en el

documento WO2004072051 (que se incorpora aquí como referencia), los compuestos descritos en el documento WO2005028434 (que se incorpora aquí como referencia), los compuestos descritos en el documento WO2007035620 (que se incorpora aquí como referencia) y los compuestos descritos en el documento WO2006091963 (que se incorpora aquí como referencia).

- 5 "Inhibidor de IGF1R" incluye, por ejemplo, tirfostina AG 1024, los compuestos de la Tabla 5a, los compuestos de la Tabla 5b, y los compuestos descritos en el documento WO06/074057

10 "Enfermedades o condiciones dependientes de las cinasas" se refiere a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más cinasas lipídicas. Las cinasas participan directa o indirectamente en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares incluyendo la proliferación, adhesión, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas con las actividades de cinasa incluyen el crecimiento tumoral, la neovascularización patológica que apoya el crecimiento de los tumores sólidos, y las asociadas con otras enfermedades en la que está implicada una excesiva vascularización local tales como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad, y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide, y similares).

15 Aunque sin querer limitarse a la teoría, las fosfatasa también pueden desempeñar un papel en las "enfermedades o condiciones dependientes de las cinasas" como cognatos de las cinasas; esto es, las cinasas fosforilan y las fosfatasa desfosforilan, por ejemplo los sustratos lipídicos. Por lo tanto los compuestos de la invención, a la vez que modulan la actividad de la cinasa como se describe aquí, pueden modular también, directa o indirectamente, la actividad de la fosfatasa. Esta modulación adicional, si se presenta, puede ser sinérgica (o no) con la actividad de los compuestos de la invención frente a una cinasa o familia de cinasas relacionada o interdependiente de otro modo. En cualquier caso, como se ha indicado previamente, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades caracterizadas en parte por niveles anormales de proliferación celular (esto es, crecimiento tumoral), muerte celular programada (apoptosis), migración e invasión celular y angiogénesis asociada con el crecimiento tumoral.

25 "Metabolito" se refiere al producto de descomposición o producto final de un compuesto o su sal producido por metabolismo o biotransformación en el cuerpo animal o en el cuerpo humano; por ejemplo, la biotransformación a una molécula más polar tal como por oxidación, reducción, o hidrólisis, o a un conjugado (véase Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 para una exposición de la biotransformación). Como se usa aquí, el metabolito de un compuesto de la invención o su sal puede ser la forma biológicamente activa del compuesto en el cuerpo. En un ejemplo, se puede usar un profármaco de tal modo que la forma biológicamente activa, un metabolito, es liberada *in vivo*. En otro ejemplo, un metabolito biológicamente activo es descubierto inesperadamente, esto es, no se realizó ningún diseño de profármaco *per se*. Los expertos en la técnica conocerán un ensayo de la actividad de un metabolito de un compuesto de la presente invención a la luz de la presente descripción.

35 "Paciente" para los fines de la presente invención incluye los seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. Por lo tanto los métodos son aplicables tanto a la terapia humana como a las aplicaciones veterinarias. En una realización preferida el paciente es un mamífero, y en la realización más preferida el paciente es un ser humano.

40 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, o S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19.

45 Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; así como con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metileno-bis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *terc*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico y similares.

55 Los ejemplos de una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable incluyen las formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un ion metálico, tal como sodio, potasio, litio, amonio,

calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, sales de aluminio y similares. Las sales preferibles son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyen, pero no se limitan a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas presentes en la naturaleza, de aminas cíclicas y de resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, resinas de poliamina, y similares. Bases orgánicas que se pueden tomar como ejemplos son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína.

"Platino(s)," y "agentes que contienen platino" incluyen, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino.

"Profármaco" se refiere a los compuestos que se transforman (en general rápidamente) *in vivo* para dar el compuesto parental de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Los ejemplos comunes incluyen, pero no se limitan a las formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que lleva un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a ésteres alquílicos (por ejemplo que tienen entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos) y el grupo alquilo es de cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables incluyen también ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como bencilo, pero no limitados a él. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a amidas primarias, y alquil-amidas secundarias y terciarias (por ejemplo que tienen entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Las amidas y los ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar según métodos convencionales. Una exposición rigurosa de profármacos se da en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

"Inhibidor de Raf" incluye, por ejemplo, sorafenib, RAF 265 (CHIR 265), los compuestos de la Tabla 6, y los compuestos descritos en el documento WO 2005/112932. Estas referencias describen también ensayos *in vitro* que se pueden usar para determinar la actividad inhibidora de RAF.

"Análogo de rapamicina" incluye por ejemplo, CCI-779, AP 23573, RAD 001, Tafa 93, y los compuestos descritos en los documentos WO 2004/101583 y US 7.160.867.

"Inhibidor del receptor de tirosina cinasa" incluye, por ejemplo, los inhibidores de AKT, EGFR, ErbB2, IGF1R, KIT, Met, Raf, y VEGFR2. Ejemplos de inhibidores del receptor de tirosina cinasa se pueden encontrar en los documentos WO 2006/108059 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/910,720), WO 2006/074057 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/722,719), WO 2006/071819 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/722,291), WO 2006/014325 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/571,140), WO 2005/117909 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/568,173), WO 2005/030140 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/573,336), WO 2004/050681 US. Nat'l Stage Application Serial No. 10/533,555), WO 2005/112932 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/568,789), y WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/522,004). En particular, las solicitudes citadas en este párrafo se incorporan con el fin de proporcionar ejemplos específicos y realizaciones genéricas (y las definiciones asociadas con los términos usados en las realizaciones) de los compuestos que son útiles en la práctica de la invención. Estas referencias describen también ensayos *in vitro* útiles en la práctica de esta invención.

"Inhibidor de SRC y/o ABL cinasa" incluye, por ejemplo, dasatinib, imatinib (Gleevec®), y los compuestos descritos en el documento WO 2006/074057.

"Taxano(s)" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: paclitaxel (Taxol®) y docetaxel (Taxotere®).

"Cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de la invención, que cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y su gravedad, de la edad del paciente a ser tratado, y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por los expertos en la técnica teniendo en cuenta sus conocimientos y esta descripción.

"Inhibidor de la topoisomerasa" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: amsacrina, camptotecina, etopósido, etopósido fosfato, exatecán, irinotecán, lurtotecán, y tenipósido, y topotecán.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno, o síndrome, como se usa aquí, incluye (i) evitar que la enfermedad, trastorno, o síndrome aparezca en un ser humano, esto es, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno, o síndrome no se desarrollen en un animal que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno, o síndrome pero que todavía no experimenta ni presenta síntomas de la enfermedad, trastorno, o síndrome; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno, o síndrome, esto es, parar su desarrollo; y (iii) aliviar la

enfermedad, trastorno, o síndrome, esto es, causar la regresión de la enfermedad, trastorno, o síndrome. Como es conocido en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la administración sistémica frente a la administración local, según la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción del fármaco y la gravedad de la condición, y pueden ser establecidos con experimentación rutinaria por los expertos en la técnica. En otra realización, "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno, o síndrome, como se usa aquí, incluye (i) inhibir la enfermedad, trastorno, o síndrome, esto es, parar su desarrollo; y (ii) aliviar la enfermedad, trastorno, o síndrome, esto es, causar la regresión de la enfermedad, trastorno, o síndrome.

"Inhibidor de VEGFR" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: VEGF Trap, ZD6474 (vandetanib, Zactima), sorafenib, angiozima, AZD2171 (cediranib), pazopanib, sorafenib, axitinib, SU5416 (semaxanib), PTK787 (vatalanib), AEE778, RAF 265, sunitinib (Sutent), N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, los compuestos de la Tabla 7, y los compuestos descritos en los documentos WO 2004/050681 y WO 2004/006846.

Realizaciones de la invención

Los siguientes párrafos presentan una serie de realizaciones de compuestos que se pueden usar para practicar la invención. En cada caso, la realización incluye tanto los compuestos detallados como los isómeros individuales y las mezclas de isómeros. En adición, en cada caso, la realización incluye las sales, hidratos, y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos detallados y de cualquiera de sus isómeros individuales o mezcla de isómeros.

Una realización (A) de la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I en el que R^1 es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, y -NH-; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I donde R^1 es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende -O- y -NH-; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I en el que R^1 es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende un -O-; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

En otra realización (B1), la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I donde R^1 es tetrahidrofurano opcionalmente sustituido o tetrahidropirano opcionalmente sustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

Otra realización (B2) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

Otra realización (C) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

Otra realización (D) de la invención es un compuesto de la fórmula I donde R^6 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la realización (D) el compuesto de la fórmula I es aquel en que R^6 es un heteroarilo insustituido de 6 miembros; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

Otra realización (E) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; donde el heteroarilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, -N=, NH-, y -NR⁹-; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la realización (E) el compuesto de la fórmula I es aquel en que R^6 es un heteroarilo insustituido de 5 miembros; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

Otra realización (F) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^6 es pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-2-

5 ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, o tiazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^6 es pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, o tiazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^6 es pirazol-1-ilo insustituido, pirazol-3-ilo insustituido, pirazol-4-ilo insustituido, pirazol-5-ilo insustituido, imidazol-2-ilo insustituido, imidazol-4-ilo insustituido, imidazol-5-ilo insustituido, tiazol-2-ilo insustituido, tiazol-4-ilo insustituido, o tiazol-5-ilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I es aquel en que R^6 es imidazolilo opcionalmente sustituido con un R^9 , donde R^9 (cuando R^9 está presente) es alcoxilquilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

20 Otra realización (CC) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, tienilo insustituido, pirrolilo insustituido, furanilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^6 es pirazol-1-ilo insustituido, pirazol-3-ilo insustituido, pirazol-4-ilo insustituido, pirazol-5-ilo insustituido, imidazol-2-ilo insustituido, imidazol-4-ilo insustituido, imidazol-5-ilo insustituido, tien-2-ilo insustituido, tien-3-ilo insustituido, pirrol-1-ilo insustituido, pirrol-2-ilo insustituido, pirrol-3-ilo insustituido, furan-2-ilo insustituido, furan-3-ilo insustituido, tiazol-2-ilo insustituido, tiazol-4-ilo insustituido, o tiazol-5-ilo insustituido. Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^6 es pirazol-1-ilo insustituido, pirazol-3-ilo insustituido, pirazol-4-ilo insustituido, pirazol-5-ilo insustituido, imidazol-2-ilo insustituido, imidazol-4-ilo insustituido, imidazol-5-ilo insustituido, tiazol-2-ilo insustituido, tiazol-4-ilo insustituido, o tiazol-5-ilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^6 es pirazol-1-ilo insustituido, pirazol-3-ilo insustituido, pirazol-4-ilo insustituido, o pirazol-5-ilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^6 es imidazol-2-ilo insustituido, imidazol-4-ilo insustituido, imidazol-5-ilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^6 es tiazol-2-ilo insustituido, tiazol-4-ilo insustituido, o tiazol-5-ilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

40 Otra realización (G) de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R^4 es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, R^4 es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la invención R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

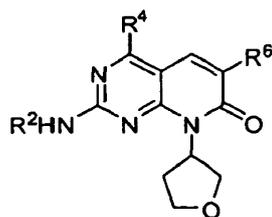
45 Otra realización (H) de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R^4 es metilo; R^1 es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, y -NH-; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. Otra realización de la realización (H) es un compuesto de la fórmula I, en el que R^4 es metilo; R^1 es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende un heteroátomo y el heteroátomo es -O-; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

50 Otra realización (J) de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente); y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

55 Otra realización (K) de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; donde el heteroarilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, -N=, NH-, y -NR⁹-; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

Otra realización (L) de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1,

- 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización el compuesto de la fórmula I es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 5
- Otra realización (M) de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R¹ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, y -NH-; R⁶ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) es como se define en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la realización (M), el compuesto es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R¹ es tetrahidrofurano o tetrahidropirano opcionalmente sustituido; R⁶ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) es como se define en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 10
- Otra realización (N) de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R¹ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, y -NH-; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) es como se define en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la realización (M) el compuesto de la fórmula I es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R¹ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, y -NH-; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) es como se define en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 15
- 20
- Otra realización (P) de la invención es un compuesto de la fórmula I, en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R¹ es tetrahidrofurano o tetrahidropirano opcionalmente sustituido; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando está presente) es como se define en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la realización (P) el compuesto de la fórmula I es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R¹ es tetrahidrofurano o tetrahidropirano opcionalmente sustituido; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando está presente) es como se define en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 25
- 30
- Otra realización (Q) de la invención es un compuesto de la fórmula I en el que R¹ es heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 35
- Otra realización (R) de la invención es un compuesto de la fórmula I en el que R¹ es heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- Otra realización (S) de la invención es un compuesto de la fórmula I en el que R² es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. Otra realización es donde R² es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización de la invención R² es metilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 40
- Otra realización (T) de la invención es un compuesto de la fórmula I en el que R² es hidrógeno; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 45
- Otra realización (U) de la invención es un compuesto de la fórmula I en el que R⁶ está opcionalmente sustituido con un R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) es alquilo, alcoialquilo, o alcocarbonilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I en el que R⁶ está opcionalmente sustituido con un R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, etoximetilo, o *terc*-butoxicarbonilo; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 50
- Otra realización (V) de la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I(a)



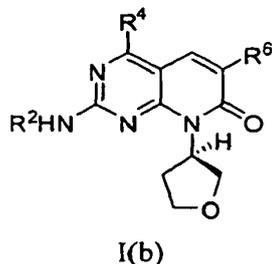
I(a)

en la que R^2 , R^4 , R^6 , y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

- 5 En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es hidrógeno; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).
- En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).
- En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).
- 10 En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).
- 15 En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).
- 20 En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^6 es imidazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^6 es tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 25 En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^6 está insustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 30 En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(a). En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(a). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido.
- 35 En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(a). En otra realización de la realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es

pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(a).

Otra realización (W) de la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I(b)



5 en la que R^2 , R^4 , R^6 , y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es hidrógeno; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

10 En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

15 En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

20 En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

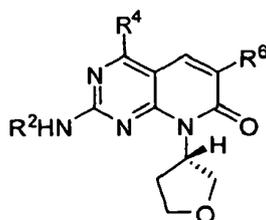
25 En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^6 es imidazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^6 es tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

35 En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^6 está insustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

40 En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(b). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(b). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido.

- 5 En otra realización de la realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(b). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(b).

Otra realización (X) de la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I(c)



I(c)

- 10 en la que R^2 , R^4 , R^6 , y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es hidrógeno; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

- 15 En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

- 20 En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

- 25 En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

- 30 En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^6 es imidazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^6 es tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

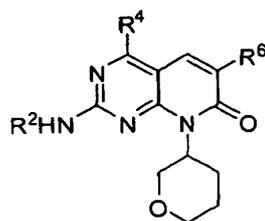
- 40 En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^6 está insustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(c). En otra realización,

el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(c). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido.

- 5 En otra realización de la realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(c). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(c).
- 10

Otra realización (Y) de la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I(d)



I(d)

en la que R^2 , R^4 , R^6 , y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

- 15 En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es hidrógeno; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

- 20 En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

25

En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

- 30 En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^6 es imidazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^6 es tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.
- 35
- 40

- 45 En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^6 está insustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

5 En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido.

10 En otra realización de la realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d).

Otra realización (Z) de la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I(e)



I(e)

15 en la que R^2 , R^4 , R^6 , y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es hidrógeno; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

20 En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

25 En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

30 En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

35 En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^6 es imidazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^6 es tiazolilo

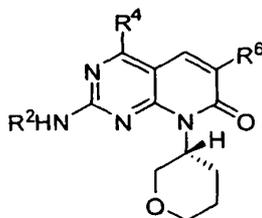
insustituído; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^6 está insustituído; y R^2 y R^4 son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

- 5 En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo insustituído, imidazolilo insustituído, o tiazolilo insustituído.

- 10 En otra realización de la realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e).

Otra realización (AA) de la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I(f)



I(f)

- 20 en la que R^2 , R^4 , R^6 , y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^2 es hidrógeno; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

- 25 En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

- 30 En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^2 es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^2 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

- 35 En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

- 40 En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R^6 es pirazolilo insustituído, imidazolilo insustituído, o tiazolilo insustituído; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es

aquel en que R⁶ es pirazolilo insustituído; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R⁶ es imidazolilo insustituído; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R⁶ es tiazolilo insustituído; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

5

En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R⁶ está insustituído; y R² y R⁴ son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

10

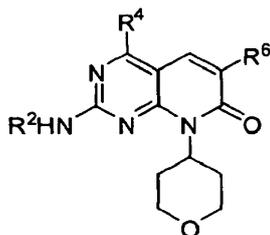
En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo insustituído, imidazolilo insustituído, o tiazolilo insustituído.

15

En otra realización de la realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R² es metilo o etilo; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en que R² es metilo o etilo; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(f).

20

Otra realización (BB) de la invención se dirige a un compuesto de la fórmula I(g)



I(g)

25

en la que R², R⁴, R⁶, y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es hidrógeno; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R⁴ es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

30

En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es alquilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es metilo o etilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

35

En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es alquilo; R⁴ es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es metilo o etilo; R⁴ es metilo; y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

40

En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los

5 cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ y todos los otros grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R⁶ es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R⁶ es pirazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R⁶ es imidazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R⁶ es tiazolilo insustituido; y todos los otros grupos son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

10 En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R⁶ está insustituido; y R² y R⁴ son como se definen en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I.

15 En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(g). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(g). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo insustituido, imidazolilo insustituido, o tiazolilo insustituido.

20 En otra realización de la realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es metilo o etilo; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(g). En otra realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en que R² es metilo o etilo; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(g).

25 Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 También se describe aquí un método de inhibición de la actividad proliferativa en una célula, comprendiendo el método administrar a una célula o una pluralidad de células una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y además opcionalmente como una composición farmacéutica del mismo.

35 Se describe como realización (CC) un método para tratar una enfermedad, trastorno, o síndrome en donde la enfermedad se asocia con actividades celulares incontroladas, anormales, y/o no deseadas efectuadas directa o indirectamente por la PI3K α , cuyo método comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I (como se define en el compendio de la invención) o de una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo. Específicamente, el compuesto es de la fórmula I (como se define en el compendio de la invención).

40 Se describe como realización (DD) un método para tratar una enfermedad, trastorno, o síndrome, cuyo método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o de una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 En otra realización (EE), la enfermedad es cáncer.

50 En otra realización de la realización (EE) o una realización del sexto aspecto de la invención, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, carcinoma gástrico (incluyendo tumores carcinoides gastrointestinales y tumores estromales gastrointestinales), glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer pancreático, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma no Hodgkin, o carcinoma de tiroides. En otra realización, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, o glioblastoma. En otra realización de la realización (T), el compuesto de la fórmula I se selecciona de la Tabla 1.

55 Otra realización (GG) de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1, opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo

farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento del cáncer.

- 5 En otra realización de la realización (GG), uno o más de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de rapamicina, un análogo de rapamicina, un agente alquilante, un taxano, un platino, un inhibidor de EGFR, y un inhibidor de ErbB2. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de rapamicina, temozolomida, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), HKI-272, pelitinib, canertinib, y lapatinib. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de rapamicina, temozolomida, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, trastuzumab, erlotinib, y lapatinib. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de rapamicina, paclitaxel, carboplatino, y erlotinib.

- 10 En otra realización de la realización (GG), uno o más de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de un platino y un taxano. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, y paclitaxel.

- 15 En otra realización de la realización (GG), uno o más de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de EGFR. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de EGFR. En otra realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de EGFR seleccionado de lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), AEE778, HKI-272, EKB-569, y CI1033.

- 20 En otra realización de la realización (GG), uno o más de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de ErbB2. En otra realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de ErbB2 seleccionado de lapatinib, EXB-569, HKI272, CI1033, y PKI-166.

- 25 En otra realización de la realización (GG), uno o más de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de rapamicina, CCI-779, AP23573, RAD 001, TAFA 93, PI103, y SF1126. En otra realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es rapamicina.

- 30 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente adicionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con radiación para uso en el tratamiento del cáncer.

- 35 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más anticuerpos para uso en el tratamiento del cáncer.

- 40 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con cirugía para uso en el tratamiento del cáncer.

- 45 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una o más terapias hormonales para uso en el tratamiento del cáncer.

- 50 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable; en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de

trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica, radiación, uno o más anticuerpos, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda. En otra realización, el anticuerpo se selecciona de gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg), α IGF-1R A12 MoAb, α IGF-1R 19D12 MoAb, α IGF-1R h7C10 MoAb, α IGF-1R CP-751871 MoAb y trastuzumab. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de imatinib (esto es, Gleevec®), PKC412, CEP-701, daunorubicina, doxorubicina, citarabina (ara-C), un fármaco de antraciclina tal como daunorubicina o idarubicina (daunomicina, idamicina), 6-tioguanina, y un factor estimulante de las colonias de granulocitos tal como Neupogen o Leukina.

Otra realización de la invención es una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica, radiación, uno o más agentes quimioterapéuticos, inmunoterapia, y uno o más anticuerpos, para uso en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (CML). En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de imatinib (esto es, Gleevec®), PKC412, hidroxiurea (Hydrea), citosina, citosina arabinósido, dasatinib, AMN107, VX680 (MK0457), y citarabina (ara-C); en otra realización, uno o más de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de imatinib (esto es, Gleevec®) y dasatinib. En otra realización, la inmunoterapia se selecciona de terapia con interferón tal como interferón- α .

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía (incluyendo criocirugía), radiación, uno o más agentes quimioterapéuticos, uno o más anticuerpos, y una o más terapias hormonales, para uso en el tratamiento del cáncer de próstata. En otra realización, uno o dos de los anticuerpos es $^{\alpha}$ IGF-1R A12 MoAb, $^{\alpha}$ IGF-1R 19D12 MoAb, $^{\alpha}$ IGF-1R h7C10 MoAb, $^{\alpha}$ IGF-1R CP-751871 MoAb. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de rapamicina, mitoxantrona, prednisona, docetaxel (Taxotere), doxorubicina, etopósido, vinblastina, paclitaxel, y carboplatino. En otra realización, una o dos de las terapias con hormonas es terapia de privación de andrógenos o terapia de reducción de andrógenos. En otra realización, uno o dos tratamientos es un taxano.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, una o más inmunoterapias, una o más terapias hormonales, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento del melanoma. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de un agente alquilante, un taxano, un platino, y un inhibidor de Raf. En otra realización, uno o dos agentes quimioterapéuticos se seleccionan de sorafenib, paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), dacarbazina, rapamicina, imatinib mesilato (Gleevec®), sorafenib, cisplatino, carboplatino, dacarbazina (DTIC), carmustina (BCNU), vinblastina, temozolomida (Temodar), melfalán, e imiquimod (Aldara). En otra realización, una o dos de las inmunoterapias se seleccionan de ipilimumab, interferón-alfa y/o interleuquina-2. En otra realización, una o dos de las terapias hormonales es tamoxifeno.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o más anticuerpos, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento del cáncer de colon o rectal. En otra realización, la cirugía se selecciona de escisión local, electrofulguración, resección segmental de colon, polipectomía, resección local transanal, resección anterior inferior, resección abdominoperineal, y exenteración pélvica. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino), 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, capecitabina (Xeloda), irinotecán (Camptosar), FOLFOX (ácido folínico, 5-FU, oxaliplatino), y leucovorina. En otra realización, uno o dos de los anticuerpos se seleccionan de cetuximab (Erbix) y bevacizumab (Avastin).

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente

5 aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento del cáncer pancreático. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino), 5-fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, un taxano (incluyendo paclitaxel y docetaxel), topotecán, irinotecán, capecitabina, estreptozocina, erlotinib (Tarceva), cetuximab, leucovorina, y capecitabina (Xeloda).

10 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o más agentes quimioterapéuticos, una o más terapias hormonales, y uno o más anticuerpos, para uso en el tratamiento del cáncer de mama. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de lapatinib (Tykerb®), paclitaxel (Taxol®), docetaxel, capecitabina, ciclofosfamida (Cytosan), CMF (ciclofosfamida, fluorouracilo, y metotrexato), metotrexato, fluorouracilo, doxorubicina, epirubicina, gemcitabina, carboplatino (paraplatino), cisplatino (Platinol), vinorelbina (Navelbina), capecitabina (Xeloda), doxorubicina liposomal pegilada (Doxil), paclitaxel unido a albúmina (Abraxane), AC (adriamicina y ciclofosfamida), adriamicina, y pamidronato o ácido zoledrónico (para tratar la debilidad ósea). En otra realización, una o dos de las terapias hormonales se seleccionan de tamoxifeno, toremifeno (Fareston), fulvestrant (Faslodex), megestrol acetato (Megace), ablación de ovarios, raloxifeno, análogos de la hormona que libera hormona luteinizante (LHRH) (incluyendo goserelina y leuprolida), megestrol acetato (Megace), y uno o dos inhibidores de la aromatasa; en otra realización, uno o dos inhibidores de la aromatasa se seleccionan de letrozol (Femara), anastrozol (Arimidex), y exemestano (Aromasin). En otra realización, uno o más de los anticuerpos se seleccionan de ^qIGF-1R A12 MoAb, ^qIGF-1R 19D 12 MoAb, ^qIGF-1R h7C10 MoAb, ^qIGF-1R CP-751871 MoAb, bevacizumab (Avastin), y trastuzumab.

30 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y tabla 2 y tabla 3 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de uno o más agentes quimioterapéuticos y uno o más anticuerpos, para uso en el tratamiento del cáncer de mama. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de rapamicina, lapatinib, y erlotinib. En otra realización, uno de los anticuerpos es trastuzumab.

35 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o más anticuerpos, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, Zactima (ZD6474), paclitaxel, docetaxel (Taxotere®), gemcitabina (Gemzar®), vinorelbina, irinotecán, etopósido, vinblastina, erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa), y pemetrexed. En otra realización, uno de los anticuerpos es bevacizumab. En otra realización, el agente quimioterapéutico se selecciona de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel (Taxotere®), y erlotinib (Tarceva®).

50 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas. En otra realización, uno o dos de los agentes de quimioterapia se seleccionan de un platino (tal como cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino), gefitinib, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, etopósido, fosfamida, ifosfamida, ciclofosfamida, ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina (CAV), doxorubicina, vincristina, gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina, topotecán, irinotecán, metotrexato, y docetaxel.

55 Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, terapia de yodo radiactivo, una o más terapias hormonales, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento de cáncer de tiroides papilar o anaplásico. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de píldoras de hormonas de tiroides, doxorubicina y un platino. En otra realización, una de las terapias de hormonas es ablación con radioyodo.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, una o más terapias hormonales, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento del cáncer endometrial. En otra realización, uno o dos de las terapias de hormonas se seleccionan de acetato de megestrol, tamoxifeno, y una progestina incluyendo acetato de medroxiprogesterona (Prsobrea) y acetato de megestrol (Megace). En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino; en otro ejemplo, cisplatino), un taxano (incluyendo paclitaxel), doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, fluorouracilo (5-FU), metotrexato, y vinblastina.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y Tabla 2 y Tabla 3 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o más anticuerpos, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento de cáncer de ovario. En otra realización, uno de los anticuerpos se selecciona de bevacizumab. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), un taxano (incluyendo paclitaxel y docetaxel), topotecán, una antraciclina (incluyendo doxorubicina y doxorubicina liposomal), gemcitabina, ciclofosfamida, vinorelbina (Navelbina), hexametilmelamina, ifosfamida, etopósido, bleomicina, vinblastina, ifosfamida, vincristina, y ciclofosfamida. En otra realización, uno o más de los tratamientos se seleccionan de uno o dos agentes quimioterapéuticos donde los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de un platino y un taxano.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o más agentes quimioterapéuticos, uno o más agentes anti-epilépticos, y uno o más agentes para reducir la hinchazón, para uso en el tratamiento del glioblastoma. En otra realización, el tratamiento de radiación se selecciona de radiación externa, radioterapia intersticial, y radiocirugía estereotáctica. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de carmustina (BCNU), erlotinib (Tarceva), bevacizumab, gefitinib (Iressa), rapamicina, temozolomida, cisplatino, BCNU, lomustina, procarbazona, y vincristina. En otra realización, uno o dos de los agentes anti-epilépticos se seleccionan de difenilhidantoína (Dilantin). En otra realización, uno o dos de los agentes que reducen la hinchazón se seleccionan de dexametasona (Decadron). En otra realización, uno de los tratamientos es uno o dos agentes quimioterapéuticos; en otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de erlotinib y temozolomida.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento del cáncer de cuello uterino. En otra realización, la cirugía se selecciona de criocirugía, cirugía por láser, escisión electroquirúrgica en curva, conización, histerectomía simple, y histerectomía radical y disección de nódulos linfáticos pélvicos. En otra realización, la radiación se selecciona de la terapia de radiación denominada externa y braquiterapia. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de un compuesto de platino (tal como cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino), paclitaxel, topotecán, ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina, y fluorouracilo.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, inmunoterapia, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento de tumor carcinoide gastrointestinal. En otra realización, la cirugía se selecciona de escisión y electrofulguración. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de ciproheptadina, SOM230, octreotida y lanreotida. En otra realización, la inmunoterapia es un interferón.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento de tumor estromal gastrointestinal. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de imatinib mesilato (Gleevec), sunitinib (Sutent), y nilotinib (AMN107).

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, ablación por radiofrecuencia, ablación por etanol, criocirugía, embolización arterial hepática, quimioembolización, radiación, y uno o más agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. En otra realización, la cirugía se selecciona de resección y trasplante. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de sorafenib, 5-fluorouracilo y cisplatino.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de radiación, uno o más agentes quimioterapéuticos, terapia de interferón, uno o más anticuerpos, y trasplante de médula ósea y de células madre de sangre periférica, para uso en el tratamiento de linfoma no Hodgkin. En otra realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), clorambucilo, fludarabina, y etopósido. En otra realización, el anticuerpo se selecciona de rituximab, ibritumomab tiuxetán, tositumomab, y alemtuzumab; en otra realización, el anticuerpo es rituximab.

Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con radiación y cirugía, para uso en el tratamiento del cáncer.

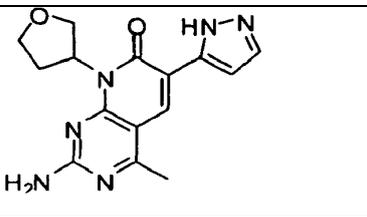
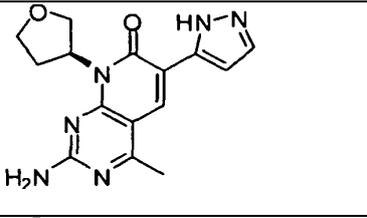
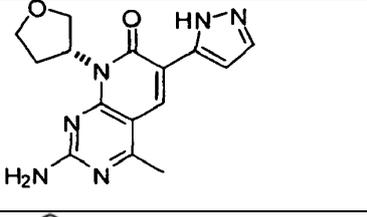
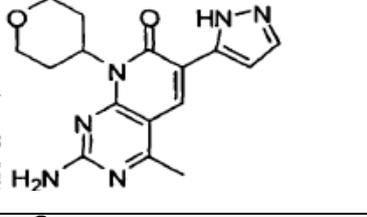
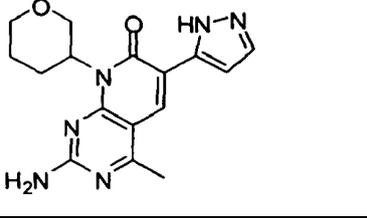
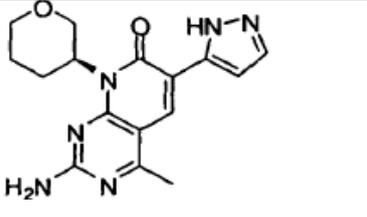
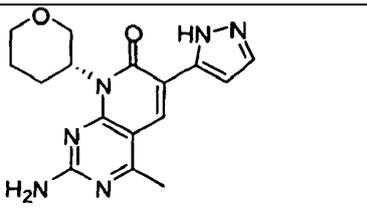
Otra realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con radiación y uno o dos agentes quimioterapéuticos, para uso en el tratamiento del cáncer.

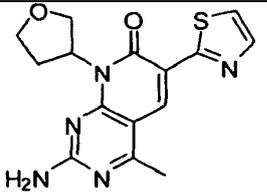
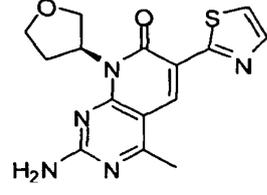
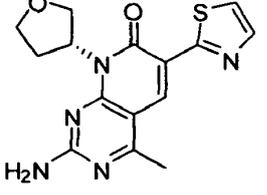
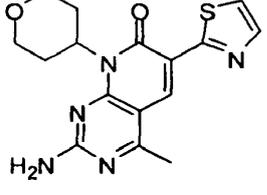
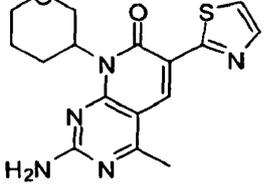
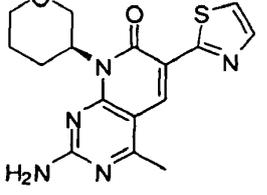
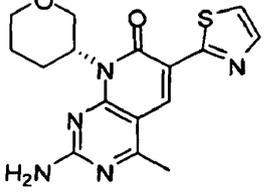
Compuestos representativos

A continuación se describen compuestos representativos de la fórmula I. Los ejemplos son meramente ilustrativos. Los compuestos de la invención se denominan según la aplicación sistemática de las reglas de nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB), y el Chemical Abstracts Service (CAS). Los nombres se generaron utilizando el programa de denominación ACD/Labs edición 8.00, versión de producto 8.08. Cada uno de los compuestos listados en la Tabla 1 se puede preparar como un isómero individual (cuando es aplicable) y también como una sal, solvato, y/o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

55

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre
1		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
2		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S')-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
3		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
4		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
5		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
6		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
7		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
8		2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
9		2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
10		2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
11		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
12		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
13		2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
14		2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
15		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
16		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
17		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
18		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
19		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
20		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
21		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
22		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
23		2-Amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
24		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
25		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3S)-tetrahydro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
26		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahydro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
27		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3R)-tetrahydro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
28		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahydro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
29		2-amino-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
30		2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
31		2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
32		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
33		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
34		2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
35		2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Administración general

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PI3K según la invención y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas otras realizaciones específicas, la administración es por vía oral. La administración de los compuestos de la invención, o sus sales

- farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por cualquiera de los modos de administración aceptados o por agentes que realizan funciones similares. Así, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal, o rectal, en formas farmacéuticas sólidas, semi-sólidas, de polvo liofilizado, o líquidas, tales como por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina blandas elásticas y duras, polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, específicamente en formas farmacéuticas unitarias para la administración simple de dosis precisas.
- Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el/un agente activo, y, en adición, pueden incluir vehículos y adyuvantes, etc.
- Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes, y dispensantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar por diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Puede ser deseable también incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- Si se desea, una composición farmacéutica de la invención puede contener también cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH, antioxidantes, y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.
- La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco (p.ej., para administración oral, formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia medicamentosa. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que presentan mala biodisponibilidad basadas en el principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar aumentando el área superficial esto es, reduciendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1000 nm en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de Estados Unidos N° 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que el fármaco se pulveriza en nanopartículas (tamaño medio de partícula 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y después se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente alta.
- Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.
- Una vía específica de administración es la vía oral, utilizando un régimen posológico diario conveniente que se puede ajustar según la gravedad de la enfermedad a tratar.
- 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 vehículo) habitual inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, croscarmelosa de sodio, silicatos complejos, y carbonato de sodio, (e) retardantes de la solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, o sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes.
- Las formas farmacéuticas sólidas como se han descrito antes se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes opacificantes, y pueden ser de tal composición que liberen el compuesto o compuestos activos en una parte especial del tracto

intestinal de una manera retardada. Son ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar, las sustancias poliméricas y las ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados antes.

5 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires, farmacéuticamente aceptables. Tales formas farmacéuticas se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto o compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso y sorbitán; o mezclas de estas sustancias, y similares, para formar de este modo una solución o una suspensión.

10 Las suspensiones, en adición a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, ésteres de polioxietilen-sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

15 Las composiciones para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con, por ejemplo, excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a las temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto, se funden cuando están en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo en la misma.

20 Las formas farmacéuticas para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones, e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y los conservantes, tampones, o propelentes que sean necesarios. Se contemplan también las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, y soluciones como dentro del alcance de esta invención.

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

30 En general, dependiendo del modo de administración que se pretenda, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán de aproximadamente 1 % a aproximadamente 99 % en peso de un compuesto o compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de 99 % a 1 % en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición tendrá entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 75 % en peso de un compuesto o compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

35 Los métodos reales de preparar tales formas farmacéuticas son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición a ser administrada contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad-de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

40 Los compuestos de la invención, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará dependiendo de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular, y la terapia que recibe el paciente. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente a niveles de dosis en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg al día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, es un ejemplo una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día. Sin embargo, la dosis específica usada puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de una serie de factores incluyendo las necesidades del paciente, la gravedad de la enfermedad a tratar, y la actividad farmacológica del compuesto que se utilice. La determinación de las dosis óptimas para un paciente particular es bien conocida para los expertos en la técnica.

45 Si se formula como una dosis fija, tales productos en combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis descrito antes y los otros agentes farmacéuticamente activos dentro de su intervalo de dosis aprobado. Los compuestos de la presente invención se pueden usar alternativamente secuencialmente con agentes conocidos farmacéuticamente aceptables cuando es inapropiada una formulación de combinación.

Utilidad

- Los compuestos de esta invención han sido analizados utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo biológico I para determinar la actividad inhibidora de PI3K. Los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar enfermedades; particularmente el cáncer en el que la actividad de PI3K contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, el cáncer en el que la actividad de PI3K contribuye a su patología y/o sintomatología, incluye cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer pancreático, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), o carcinoma de tiroides.
- Los ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad de PI3K y la inhibición de la misma por compuestos son conocidos en la técnica. Para detalles adicionales de un ensayo *in vitro* para medir la actividad de PI3K véase los ejemplos biológicos, ejemplo 1 más adelante. Siguiendo los ejemplos descritos aquí, así como los descritos en la técnica, un experto en la técnica puede determinar la actividad inhibidora de un compuesto de esta invención.
- Los ensayos para la medida de la eficacia *in vitro* en el tratamiento del cáncer son conocidos en la técnica. Para detalles adicionales de ensayos basados en células véase los ejemplos biológicos, ejemplo 2, 3, y 4 más adelante. Siguiendo los ejemplos descritos aquí, así como los descritos en la técnica, un experto en la técnica puede determinar la actividad basada en células de un compuesto de esta invención.
- Los modelos adecuados *in vivo* para el cáncer son conocidos por los expertos normales en la técnica. Para detalles adicionales de los modelos *in vivo* para adenocarcinoma de próstata, glioblastoma, carcinoma de pulmón, y adenocarcinoma de mama, véase los ejemplos biológicos 5, 6, 7, 8, 9, y 10, más adelante y se pueden usar para determinar la actividad basada en células de los compuestos de la invención.

Síntesis general

- Los compuestos de esta invención se pueden preparar por los procedimientos sintéticos descritos a continuación. Los materiales de partida y los reactivos usados para preparar estos compuestos o están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos indicados en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4th edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos por los que los compuestos de esta invención se pueden sintetizar, y los expertos en la técnica pueden hacer y proponer diferentes modificaciones a estos esquemas con referencia a esta descripción. Los materiales de partida y los intermedios de la reacción se pueden aislar y purificar si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo pero sin limitarse a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.
- A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí tienen lugar a presión atmosférica y en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más específicamente de aproximadamente 0 °C. a aproximadamente 125 °C y más específicamente a aproximadamente temperatura ambiente, p.ej., aproximadamente 20 °C. A menos que se indique otra cosa (como en el caso de una hidrogenación), todas las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno.
- Se pueden preparar profármacos por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos generalmente modifican grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados regeneran los grupos funcionales parentales por manipulación rutinaria o *in vivo*. Las amidas y los ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar según métodos convencionales. Una exposición directa de profármacos se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.
- Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizado en su estructura. Los compuestos de la fórmula I que se pueden preparar por las síntesis descritas aquí pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos, y como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos pueden existir también como isómeros geométricos. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y sus mezclas, y los isómeros geométricos se pretende que estén dentro del alcance de esta invención. Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando está presente una cetona o un aldehído, la molécula puede existir en la forma enol; cuando está presente una amida, la molécula puede existir como el ácido imídico; y cuando está presente una

enamina, la molécula puede existir como una imina. Todos estos tautómeros están dentro del alcance de la invención. En particular, el imidazol-5-ilo y el pirazol-5-ilo pueden existir cada uno en sus respectivas formas tautoméricas imidazol-4-ilo y pirazol-3-ilo. Sin tener en cuenta qué estructura o qué terminología se usa, cada tautómero se incluye dentro del alcance de la invención.

- 5 La presente invención incluye también derivados de N-óxido y derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, cuando los compuestos de la fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno se puede convertir en un N-óxido por métodos bien conocidos en la técnica. Cuando los compuestos de la fórmula I contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene uno o varios átomos de nitrógeno, estos grupos se pueden proteger con un "grupo protector" adecuado. Una lista completa de grupos protectores adecuados se puede encontrar en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991. Los derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

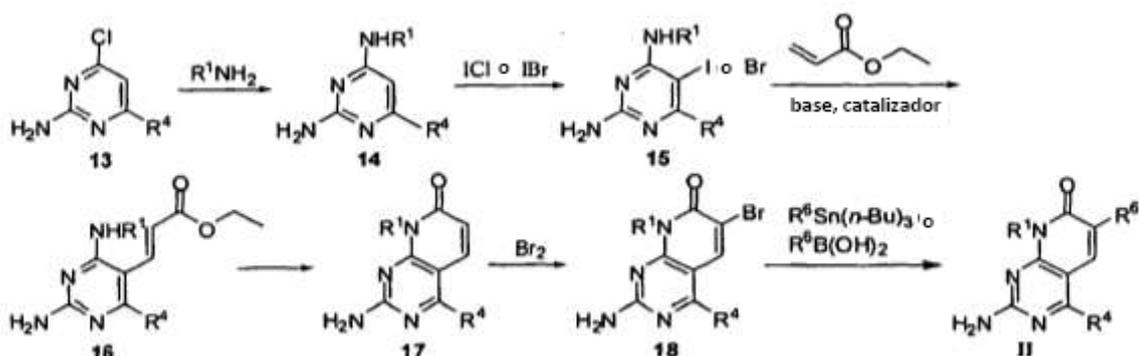
- 15 Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros individuales a partir de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar isómeros (R) y (S) ópticamente activos utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) se pueden resolver por métodos conocidos por los expertos normales en la técnica, por ejemplo: mediante la formación de sales o complejos diastereoisómeros que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; mediante la formación de derivados diastereoisómeros que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, por reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguida por separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o por cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se deberá apreciar que cuando un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos antes, puede ser necesaria una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, se puede sintetizar un enantiómero específico por síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes, ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero particular, el principal componente enantiómero se puede enriquecer además (con la concomitante pérdida en rendimiento) por recristalización.

- 20 En adición, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

- 25 La química para la preparación de los compuestos de esta invención es conocida por los expertos en la técnica. De hecho, puede haber más de un procedimiento para preparar los compuestos de la invención. Para ejemplos específicos, véase M. Barvian et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4606-4616; S. N. VanderWei et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2371-2387; P. L. Toogood et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2388-2406; J. Kaspárec et al. *Tetrahedron Letters* 2003, 44, 4567-4570; y las referencias citadas en ellos. Véase también la publicación previa de Estados Unidos US2004/0009993 A1 (M. Angiolini et al.), y las referencias citadas en ella. Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan la invención. Todas las referencias citadas aquí se incorporan en su totalidad como referencia.

- 30 Un compuesto de la fórmula II en el que R^1 es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende un heteroátomo y el heteroátomo es -O-, R^2 es hidrógeno, R^4 es metilo o etilo, y R^6 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^9 (como se define en el compendio de la invención para un compuesto de la fórmula I) se puede preparar según el Esquema 1.

Esquema 1



45

- Un intermedio de la fórmula 14 se prepara haciendo reaccionar un intermedio comercialmente disponible de la fórmula 13 con una amina primaria comercialmente disponible R^1NH_2 (como la amina libre o sal de la misma, tal como una sal HCl) en disolventes, tal como agua y tal como una mezcla de agua/etanol, en presencia de una base tal como TEA, y calentando la reacción. El intermedio 14 se trata entonces con monocloruro de yodo o monobromuro de yodo en un disolvente tal como metanol a aproximadamente 0 °C y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente una noche o menos según se necesite para completar la reacción hasta formar el intermedio 15. Una vez terminada la reacción, se puede triturar el residuo con acetona. Alternativamente, después de completar la reacción, la mezcla de reacción se puede verter sobre tiosulfato de sodio 0,2 N para sofocar el exceso de yodo.
- Se hace reaccionar entonces el intermedio 15 en un disolvente, tal como DMA o DMF, con acrilato de etilo en presencia de una base, tal como trietilamina, y en presencia de un catalizador, tal como $Pd(OAc)_2$ en presencia de (+)BINAP o un catalizador tal como $(Pd(PPh_3)_4)$. Se calienta la reacción a aproximadamente 95-100 °C y se deja reaccionar durante aproximadamente una noche o menos según se necesite para completar la reacción hasta formar el intermedio 16. El intermedio 16 se purifica opcionalmente entonces por cromatografía en columna.
- El intermedio 17 se prepara tratando el intermedio 16 con DBU opcionalmente en presencia de una base tal como DIEA a aproximadamente temperatura ambiente. Se calienta entonces la mezcla de reacción a reflujo o aproximadamente 170 °C y se deja continuar hasta que se completa la reacción, aproximadamente 5-15 h. Después de evaporación del disolvente, se tritura el residuo con acetona y se recoge por filtración para dar el intermedio 17. Alternativamente, se deja enfriar la reacción a temperatura ambiente y después se purifica directamente por cromatografía en columna.
- El intermedio 18 se prepara haciendo reaccionar el intermedio 17 con un agente de bromación tal como Br_2 en un disolvente tal como DCM a aproximadamente temperatura ambiente. Se agita entonces la mezcla de reacción durante de aproximadamente cuatro horas a toda la noche. Se filtra el producto resultante y después se suspende en un disolvente tal como DCM y se trata con una base tal como trietilamina. Las capas orgánicas se lavan con agua y se secan sobre un agente de secado tal como Na_2SO_4 para dar el intermedio 18. Alternativamente, una vez completa la reacción, se concentra parcialmente la mezcla de reacción y se añade acetona, seguida por concentración y precipitación en un disolvente tal como acetato de etilo que se puede recoger después por filtración para obtener el intermedio 18.
- Se puede realizar un acoplamiento de Suzuki sobre el intermedio 18 utilizando un ácido borónico (o éster) de la fórmula $R^6B(OH)_2$ en un disolvente tal como una mezcla de DME- H_2O o tal como una mezcla de dioxano- H_2O , en presencia de un catalizador tal como $Pd(dpppf)_2$ y en presencia de una base tal como trietilamina. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo o aproximadamente a 95-100 °C durante aproximadamente 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se somete a reparto la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. Después de separación, se seca la capa orgánica sobre un agente de secado tal como Na_2SO_4 para obtener un compuesto de la fórmula II.
- Alternativamente, se puede realizar un acoplamiento de Stille sobre el intermedio 18 (como la base libre o como una sal tal como una sal HBr) utilizando un reactivo de estaño de la fórmula $R^6Sn(n-Bu)_3$, en un disolvente tal como tolueno, en presencia de un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$, y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina de base de Hunig. Se calienta la reacción a aproximadamente 80-110 °C durante aproximadamente cuatro horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se puede purificar la mezcla de reacción por cromatografía en columna para obtener un compuesto de la fórmula II. Alternativamente, después de enfriar a temperatura ambiente, se añade KF al 40 % sobre alúmina. Se filtra entonces la mezcla a través de Celita para separar la alúmina y se lava entonces la Celita con un disolvente tal como acetato de etilo. Se puede lavar entonces el filtrado resultante con KF 1 M acuoso y salmuera. Las capas orgánicas se secan sobre un agente de secado tal como $MgSO_4$, se filtran y se concentran a vacío. Después se puede triturar el residuo con cloruro de metileno y hexano para obtener un compuesto de la fórmula II.

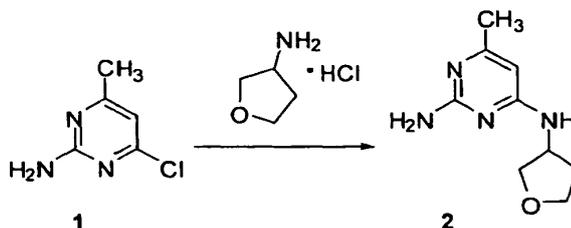
Ejemplos sintéticos

Intermedio 6(a)

Hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

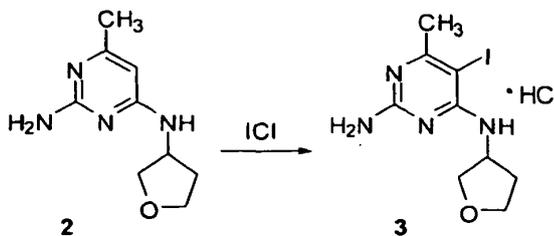
50

Etapa 1



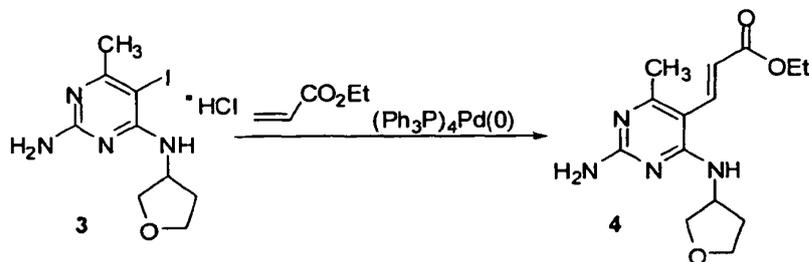
5 A una solución de 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (8,10 g, 56,63 mmol, Aldrich) e hidrocloreto de R,S-tetrahidrofuran-3-ilamina (7,0 g, 56,64 mmol, Small Molecules), se añadieron H₂O (70 mL), EtOH (30 mL) y trietilamina (28,0 mL, 198,2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo suave durante 120 h. El seguimiento de la reacción por LC/MS indicó que la reacción era completa. Se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se separaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se redujo a aproximadamente la mitad de volumen y se secó en un liofilizador durante la noche para obtener un rendimiento cuantitativo de 6-metil-N⁴-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina. 10 ¹H NMR (400 MHz, CH₃OD); δ 5,93 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (m, 1H); MS (EI) para C₉H₁₄N₄O: 195,1 [MH]⁺.

Etapa 2



15 A la solución de 6-metil-N⁴-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina (10,90 g, 56,18 mmol) en metanol (150 mL), que se enfrió en un baño de hielo y agua, se añadió ICl (solución 1,0 M en diclorometano, 85 mL, 84,27 mmol, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se hizo seguimiento por LC/MS. Después de completar la reacción, se vertió la mezcla de reacción sobre tiosulfato de sodio 0,2 N y se agitó durante 20 minutos para sofocar el exceso de yodo. Se añadió a esto solución acuosa saturada de NaHCO₃ para sofocar el HI generado en la reacción. Se extrajo la reacción con diclorometano (50 mL x 6) y se secó sobre MgSO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente en un evaporador rotatorio, se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 %/hexano hasta acetato de etilo al 100 %) para obtener 2,53 g de sólido (14,0 % rendimiento) de 5-yodo-6-metil-N⁴-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina como un polvo pardo. 20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4,73 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,06 (m, 1H). MS (EI) para C₉H₁₃IN₄O: 321,0 [MH]⁺.

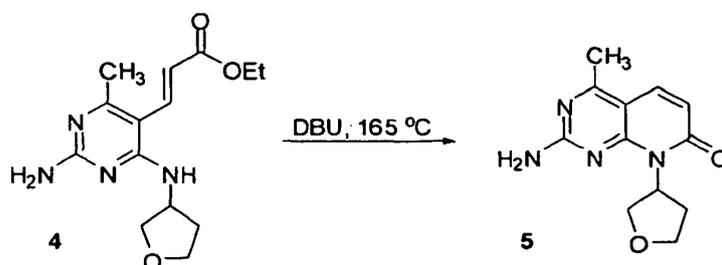
25 Etapa 3



30 A una mezcla de N⁴-etil-5-yodo-6-metilpirimidin-2,4-diamina (1,80 g, 5,62 mmol), acrilato de etilo (1,84 mL, 16,86 mmol), trietilamina (2,40 mL, 16,86 mmol) en DMF (30 mL), que se purgó previamente con nitrógeno durante 5 minutos, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄, 650 mg, 10 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 95 °C y se agitó durante la noche. Después de completar la reacción, se vertió la mezcla de reacción sobre H₂O y se extrajo con acetato de etilo (5 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna rápida (acetato de etilo al 50 % /hexano hasta acetato de etilo al 100 %) para dar un polvo amarillo (1,45 g, 88 % de rendimiento) de (E)-3-(2-

amino-4-metil-6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)acrilato de etilo como un sólido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J=15,9\text{Hz}$, 2H), 6,05 (d, $J=15,9\text{Hz}$, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,27 (t, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,64 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: 293,1 $[\text{MH}]^+$.

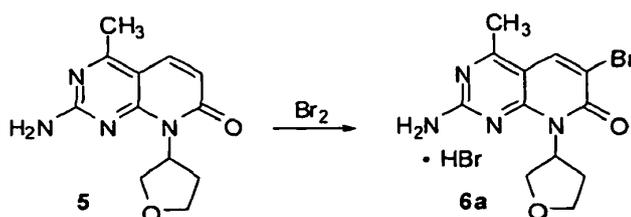
Etapa 4



5 Se cargó un matraz de fondo redondo con (E)-3-(2-amino-4-metil-6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)acrilato de etilo (1,45 g, 4,96 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 3,0 mL, 19,84 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 170 °C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó directamente por cromatografía en columna (acetato de etilo al 100 % hasta acetato de etilo al 5 % en MeOH) para obtener 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como un sólido pardo (623,0 mg, 51 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 7,68 (d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 6,38 (d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,36 (q, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,15 (m, 1H) (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 247,1 $[\text{MH}]^+$.

10

Etapa 5



15 A una solución de 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (125 mg, 0,508 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió bromo (52 μL , 1,02 mmol). Se agitó esta mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente y se le hizo seguimiento por LC-MS y TLC. Después de completar la reacción, se concentró la mezcla de reacción a la mitad de su volumen original y se añadió acetona. Se concentró la mezcla y se añadió acetato de etilo. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como un polvo amarillento, 185,0 mg (89 % de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 8,40 (s, 1H), 7,45 (br., 2H), 6,20 (m, 1H), 4,20 (q, 1H), 3,85 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 324,1 $[\text{M}]^+$, 326,1 $[(\text{M}+2\text{H})]^+$.

20

25 Intermedio 6(b): Similarmente, se preparó hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando el hidrocloreto de R,S-tetrahidrofuran-3-ilamina usado en la preparación del intermedio 6(a) con hidrocloreto de R-tetrahidrofuran-3-ilamina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 8,41 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,22-6,10 (m, 1H), 6,01 (br s, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 325,327 $[\text{MH}]^+$ (patrón isótopo de Br). Pureza por HPLC analítica 83 %.

30

35 Intermedio 6(c): Similarmente, se preparó hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando el hidrocloreto de R,S-tetrahidrofuran-3-ilamina usado en la preparación del intermedio 6(a) con hidrocloreto de S-tetrahidrofuran-3-ilamina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 8,40 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,21-6,10 (m, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,91-3,79 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 325, 327 $[\text{MH}]^+$ (patrón isótopo de Br). Pureza por HPLC analítica 90 %.

Intermedio 6(d): Similarmente, se preparó hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando el hidrocloreto de R,S-tetrahidrofuran-3-ilamina usado en la preparación del intermedio 6(a) con tetrahidro-2H-piran-4-amina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 8,40 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 5,71-5,55 (m, 1H), 5,15 (br s, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,46 (dd, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 339, 341 $[\text{MH}]^+$ (patrón isótopo de Br). Pureza por HPLC analítica de 92 %.

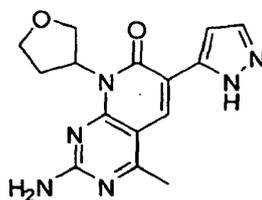
Intermedio 6(e): Similarmente, se preparó hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando el hidrocloreto de *R,S*-tetrahidrofuran-3-ilamina usado en la preparación del intermedio 6(a) con *R,S*-tetrahidro-2H-piran-3-amina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO); δ 8,41 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 5,53 (bs, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (m, 1), 3,39 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,69 (m, 3H); MS (EI) para C₁₃H₁₅BrN₄O₂: 338,9 (M⁺), 340,9 (M+2).

Intermedio 6(f): Se puede preparar (*S*)-2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 6(a) reemplazando el hidrocloreto de *R,S*-tetrahidrofuran-3-ilamina usado en la preparación del intermedio 6(a) con hidrocloreto de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilamina.

Intermedio 6(g): Se puede preparar (*R*)-2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 6(a) reemplazando el hidrocloreto de *R,S*-tetrahidrofuran-3-ilamina usado en la preparación del intermedio 6(a) con hidrocloreto de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilamina.

Ejemplo 1

2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona



Una mezcla de hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (100 mg, 0,247 mmol) preparado como se ha descrito para el intermedio 6(a), ácido 1H-pirazol-5-il-borónico (41,4 mg, 0,371 mmol), Pd(dpppf)₂ (20,1 mg, 0,0247 mmol), TEA (100 mg, 0,99 mmol), dioxano (0,8 mL), y agua (0,2 mL) se calentó a 95 °C durante 3 horas (con seguimiento por LC/MS). Enfriando a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió a reparto con agua y acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄. Se obtuvo el producto 2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (27,7 g, 36 %) mediante cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,0 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (bd, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,35~4,20 (m, 1H), 4,05~3,75 (m, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,48~2,40 (m, 1H), 2,13~2,0 (m, 1H). MS (EI) para C₁₅H₁₆N₆O₂: 313,2 (M+1⁺).

Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4, y 5 se prepararon utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 reemplazando el intermedio 6(a) usado en el Ejemplo 1 con el intermedio 6(c), intermedio 6(b), intermedio 6(d), e intermedio 6(e), respectivamente.

Ejemplo 2: 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, J = 9,0Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9,0Hz, 1H), 6,30~6,20 (m, 1H), 6,48~6,38 (m, 1H), 5,46 (bs, 2H), 4,44~4,00 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,55~2,46 (m, 1H), 2,23~2,13 (m, 1H). MS (EI) para C₁₅H₁₆N₆O₂: 313,2 (M+1⁺).

Ejemplo 3: 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,48~6,38 (m, 1H), 4,44~4,40 (m, 1H), 4,19~3,97 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,59~2,50 (m, 1H), 2,23~2,15 (m, 1H). MS (EI) para C₁₅H₁₆N₆O₂: 313,2 (M+1⁺).

Ejemplo 4: 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,0 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H), 7,7~7,2 (m, 3H), 6,95 (bs, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,2~4,00 (m, 2H), 3,1~2,8 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,50~1,40 (m, 2H), 1,0~0,8 (m, 2H). MS (EI) para C₁₆H₁₈N₆O₂: 327,2 (M+1⁺).

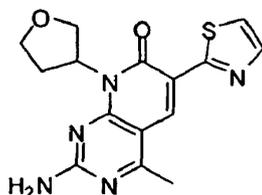
Ejemplo 5: 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,0 (bs, 1H), 8,34 (bs, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,32 (bs, 1H), 7,21 (bs, 1H), 6,91 (bs, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,70~1,60 (m, 3H). MS (EI) para C₁₆H₁₈N₆O₂: 327,2 (M+1⁺).

Ejemplo 6: Se puede preparar 2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3*S*)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona utilizando los procedimientos descritos antes para el Ejemplo 1 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 1 con el intermedio 6(f).

Ejemplo 7: Se puede preparar 2-amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos antes para el Ejemplo 1 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 1 con el intermedio 6(g).

Ejemplo 8

5 2-Amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona



A una solución de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (60 mg, 0,185 mmol) preparada utilizando los procedimientos descritos para el intermedio 6(a), en tolueno (5 mL) y tributylestanniltiazol (139 mg, 0,370 mmol), se añadió Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 10 % en mol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C. Después de 4 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió KF al 40 % en alúmina. Después de 30 minutos agitando a temperatura ambiente, se separó la alúmina por filtración sobre Celita y se lavó la Celita con acetato de etilo. El filtrado resultante se lavó consecutivamente con KF acuoso 1 M y salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con cloruro de metileno y hexano para dar 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (58 mg, 85 % de pureza), que se purificó por cromatografía en columna rápida para dar el producto como un sólido amarillo (24 mg, 40 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, MeOD); δ 8,97 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=3,4Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=3,4Hz, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,43 (q, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,22 (m, 1H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ 8,84 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=3,4Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=3,4Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,30 (qr, 1H), 4,00 (qn, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,10 (m, 1H); MS (EI) para C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330,1 [MH]⁺. Pureza por HPLC analítica > 96 %.

Ejemplo 9: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (5,9 mg, 4,9 % de rendimiento) utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 8 con el intermedio 6(c). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,7 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,46 (q, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,24 (m, 1H); MS (EI) para C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330,1 (MH⁺).

Ejemplo 10: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (1,0 mg 0,8 %) utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 8 con el intermedio 6(b). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,44 (q, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (m, 1H); MS (EI) para C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330,1 (MH⁺).

Ejemplo 11: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 8 con el intermedio 6(d). MS (EI) para C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344,2 (MH⁺).

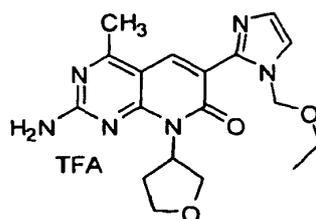
Ejemplo 12: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (8,2 mg, 9 %) utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 8 con el intermedio 6(e). ¹H NMR (400 MHz, DMSO); δ 8,82 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 5,65 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,75 (m, 3H). MS (EI) para C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344,2 (MH⁺).

Ejemplo 13: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 8 con el intermedio 6(f), que se puede preparar como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 14: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 8 con el intermedio 6(g), que se puede preparar como se ha descrito anteriormente.

45 Ejemplo 15

Sal trifluoroacetato de 2-amino-6-((1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona



- Una mezcla de sal hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (150 mg, 0,369 mmol) preparada utilizando los procedimientos descritos para el intermedio 6(a), trietilamina (0,052 mL, 0,373 mmol), y 1-etoximetil-2-tributylestannil-1*H*-imidazol (85 % de pureza; 720 mg, 1,47 mmol) preparado como se describe en Xie, L. et al. US 2003220348), en tolueno (5 mL), se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (854 mg, 0,738 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 110 °C. Después de 1 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se purificó secuencialmente por cromatografía en columna rápida (SiO₂~60 mL) (utilizando como eluyente EtOAc hasta MeOH al 50 % en EtOAc con 1 % de trietilamina). El material de las fracciones más puras se purificó adicionalmente por HPLC preparativa utilizando ácido trifluoroacético como tampón eluyente para obtener la sal trifluoroacetato de 2-amino-6-((1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (40,5 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido casi blanco. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,85-7,70 (br d, 2H), 6,26-6,16 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,21 (q, 1H), 3,98-3,86 (m, 3H), 3,51 (q, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,09 (t, 3H); MS (EI) para C₁₈H₂₂N₆O₃: 371 [MH]⁺. Pureza por HPLC analítica > 93 %.
- 5
- 10
- 15 Ejemplo 16: Se preparó la sal trifluoroacetato de 2-amino-6-((1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-((3*S*)-tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (26 mg, 18 % de rendimiento) utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 15 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 15 con el intermedio 6(c). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,35 (q, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 1,22 (t, 3H); MS (EI) para C₁₈H₂₂N₆O₃: 371 [MH]⁺.
- 20
- 25 Ejemplo 17: Se preparó la sal trifluoroacetato de 2-amino-6-((1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-((3*R*)-tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (10,7 mg, 6 % de rendimiento) utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 15 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 15 con el intermedio 6(b). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,35 (q, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,22 (t, 3H); MS (EI) para C₁₈H₂₂N₆O₃: 371 [MH]⁺. Pureza por HPLC analítica > 92 %.
- 30 Ejemplo 18: Se puede preparar 2-amino-6-((1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos del Ejemplo 15 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 15 con el intermedio 6(d), preparado como se ha descrito antes.
- 35 Ejemplo 19: Se puede preparar 2-amino-6-((1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos del Ejemplo 15 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 15 con el intermedio 6(e), preparado como se ha descrito antes.
- 40 Ejemplo 20: Se puede preparar 2-amino-6-((1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-((3*S*)-tetrahydro-2*H*-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos del Ejemplo 15 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 15 con el intermedio 6(f), que se puede preparar como se ha descrito antes.
- 45 Ejemplo 21: Se puede preparar 2-amino-6-((1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-((3*R*)-tetrahydro-2*H*-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos del Ejemplo 15 reemplazando el intermedio 6(a) del Ejemplo 15 con el intermedio 6(g), que se puede preparar como se ha descrito antes.
- Ejemplo 22: Se puede preparar 2-amino-6-((1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 15 utilizando procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica, en particular, tratando con un ácido Lewis adecuado y un nucleófilo.
- Ejemplo 23: Se puede preparar 2-amino-6-((1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-((3*S*)-tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 16 utilizando procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica, en particular, tratando con un ácido Lewis adecuado y un nucleófilo.
- Ejemplo 24: Se puede preparar 2-amino-6-((1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-((3*R*)-tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 17 utilizando procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica, en particular, tratando con un ácido Lewis adecuado y un nucleófilo.

Ejemplo 25: Se puede preparar 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 18 utilizando procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica, en particular, tratando con un ácido Lewis adecuado y un nucleófilo.

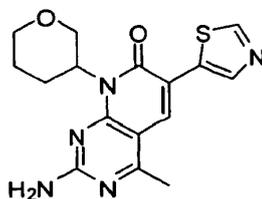
5 Ejemplo 26: Se puede preparar 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 19 utilizando procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica, en particular, tratando con un ácido Lewis adecuado y un nucleófilo.

Ejemplo 27: Se puede preparar 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 20 utilizando procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica, en particular, tratando con un ácido Lewis adecuado y un nucleófilo.

10 Ejemplo 28: Se puede preparar 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 21 utilizando procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica, en particular, tratando con un ácido Lewis adecuado y un nucleófilo.

Ejemplo 29

2-Amino-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona



15 Una mezcla de sal hidrobromuro de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (155 mg, 0,369 mmol) preparada utilizando los procedimientos descritos para el intermedio 6(e), trietilamina (0,052 mL, 0,373 mmol) y 5-(tributylestannil)tiazol (700 mg, 1,87 mmol) en tolueno (5 mL), se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (427 mg, 0,369 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 110 °C. Después de 1 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO₂ ~60 mL) (utilizando como eluyente 0-10 % de MeOH en EtOAc). Se reunieron las fracciones más puras y se concentraron y el residuo se trituró con metanol. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con metanol y después se secó para obtener 2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (20 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido ocre. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,82-1,65 (m, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344 [MH]⁺. Pureza por HPLC analítica > 90 %.

20

25

Ejemplo 30: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el intermedio 6(e) del Ejemplo 29 con el intermedio 6(a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,27 (qr, 1H), 3,91 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,06 (m, 1H); MS (EI) para C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330,03 [MH]⁺. Pureza por HPLC analítica > 89 %.

30

Ejemplo 31: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el intermedio 6(e) del Ejemplo 29 con el intermedio 6(c). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ 9,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41 (br, 2H), 6,28 (m, 1H), 4,30 (q, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H). MS (EI) para C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330,1, HPLC analítica > 87 % de pureza.

35

Ejemplo 32: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (6,1 mg, 7,5 % de rendimiento) utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el intermedio 6(e) del Ejemplo 29 con el intermedio 6(b). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,31-6,21 (m, 1H), 4,28 (q, 1H), 3,99-3,84 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H); MS (EI) para C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330 (MH)⁺.

40

Ejemplo 33: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el intermedio 6(e) del Ejemplo 29 con el intermedio 6(d). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,39 (br, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,02 (dd, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 (brd, 2H). MS (EI) para C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344,2, HPLC analítica > 95 % de pureza.

45

Ejemplo 34: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahydro-2*H*-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos antes para el Ejemplo 29 reemplazando el intermedio 6(e) del Ejemplo 29 con el intermedio 6(f).

5 Ejemplo 35: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahydro-2*H*-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona utilizando los procedimientos descritos antes para el Ejemplo 29 reemplazando el intermedio 6(e) del Ejemplo 29 con el intermedio 6(g).

Ejemplos biológicos

Ejemplo biológico 1

Protocolo del ensayo de PI3Kalfa por quimioluminiscencia acoplada a luciferasa

10 Se midió la actividad de PI3K α como el porcentaje de ATP consumido después de la reacción de la cinasa utilizando quimioluminiscencia acoplada a luciferasa-luciferina. Se llevaron a cabo las reacciones en placas de microtitulación con unión al medio, blancas, de 384 pocillos (Greiner). Las reacciones de la cinasa se iniciaron combinando los compuestos de ensayo, ATP, sustrato (PIP2), y cinasa en un volumen de 20 μ L en una solución tampón. El tampón de ensayo de PI3Kalfa estándar estaba compuesto de Tris 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM, MgCl 10 mM, DTT 1 mM y CHAPS al 0,03 %. Las concentraciones estándar de ensayo para la enzima, ATP, y sustrato fueron 0,5-1,1 nM, 1 μ M, y 7,5 μ M, respectivamente. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. Después de la reacción de la cinasa, se añadió una alícuota de 10 μ L de mezcla de luciferasa-luciferina (Promega Cinasa-Glo) y se midió la señal de quimioluminiscencia utilizando un lector de placas Victor2 (Perkin Elmer). El consumo total de ATP se limitó a 40-60 % y los valores de IC50 de los compuestos control guardan buena correlación con las referencias bibliográficas.

20 Los compuestos de la invención se analizaron en este ensayo y demostraron la capacidad de unirse a PI3K. En particular, los compuestos de la invención demostraron una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,06 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,05 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,04 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,03 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,02 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,01 μ M o menos.

30 En una realización de la invención, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,1 μ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,06 μ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,05 μ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,04 μ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,03 μ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,02 μ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,01 μ M o menos.

40 Ejemplo biológico 2

Ensayo de fosfo AKT.

45 Se sembraron células PC-3 en placas de 96 pocillos a 24.000 células/pocillo. Se cultivaron las células durante 2 días, se trataron después con los compuestos en medio libre de suero durante 3 horas. Se añadió EGF (100 ng/mL) durante los últimos 10 min. Se lisaron las células en tampón RIPA. Se cuantificaron el Fosfo T308 Akt (Cell Signaling Technology, 7144) y Aktl total (Cell Signaling Technology, 7142) mediante ELISA realizado según el protocolo del fabricante. Las lecturas de fosfo Akt se normalizaron a las lecturas totales de Akt. (RIPA: Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-100 al 1 %, desoxicolato de sodio al 0,5 %, SDS al 0,1 %, EDTA 1 mM, Na3V04 1 mM, NaF 1 mM, β glicerol fosfato 1 mM, inhibidores completos de proteasa (Roche, 11 873 580 001), y cóctel 1 de inhibidores de la fosfatasa (Sigma, P2850).

50 Ejemplo 3

Ensayo de fosfo S6.

- 5 Se sembraron células PC3 en placas de 96 pocillos a 8.000 células/pocillo. Para cada experimento, se sembraron las células y se trataron en placas duplicadas: una placa para fosfo S6 CellELISA, y una placa para S6 total CellELISA. Se cultivaron las células en las placas durante 3 días, se trataron después con los compuestos en medio libre de suero durante 3 horas por triplicado. Se fijaron las células con formaldehído al 4 %, se sofocaron con 0,6 % de H₂O, se bloquearon con BSA al 5 %, se incubaron con anticuerpo anti fosfo S6 o anticuerpo anti S6 total durante la noche, se incubaron con anticuerpos de cabra anti IgG-HRP de conejo durante 1 hora, y se desarrollaron en sustrato quimioluminescente.

Ejemplo biológico 4

Ensayo de PIP

- 10 Las células MCF-7 cultivadas en placas de 10 cm se dejan en inanición durante 3 horas en DMEM, y después se tratan con los compuestos durante 20 minutos. En los 2 últimos minutos de la incubación con los compuestos, se añade EGF (100 ng/mL) para estimular la producción de PIP3. Se aspira el medio y se raspan las células con ácido tricloroacético al 10 %. Se extraen los lípidos del sedimento después de centrifugar los lisados celulares. La extracción de PIP3 en el lípido celular se cuantifica con el ensayo AlphaScreen en el que se usa Grpl-PH como la sonda específica de PIP3. La cantidad de PIP3 celular se calcula a partir de la curva estándar de diC PI (3,4,5) P3.

- 15

Ejemplos biológicos 5-10

Modelos *in vivo*

- 20 En el siguiente modelo se usan ratones desnudos atímicos machos y hembras (NCr) de 5-8 semanas de edad y con un peso de aproximadamente 20 g. Antes del comienzo de un estudio, se deja que los animales se aclimaten durante un mínimo de 48 h. Durante estos estudios, los animales disponen de alimentos y agua *ad libitum* y se mantienen en una sala acondicionada a 21-24 °C y humedad relativa del 60 %. Se mantiene un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad con temporizadores automáticos. Se examinan todos los animales diariamente para detectar las muertes inducidas por el compuesto o relacionadas con el tumor.

- 25 Se cultivan células de adenocarcinoma de próstata humano PC-3 *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero fetal bovino al 20 % (Hiclona), penicilina-estreptomomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO. El día 0, se recogen las células por tripsinización y 3 x 10⁶ células (pase 13, 99 % de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo, se implantan subcutáneamente en la ijada trasera de ratones desnudos machos de 5-8 semanas. Se implanta un transpondedor en cada ratón para identificación, y se vigilan los animales diariamente para los síntomas clínicos y supervivencia.
- 30 Se registran los pesos corporales diariamente.

- 35 Se cultivan células de glioblastoma humano U-87 MG *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero fetal bovino al 10 % (Hiclona), penicilina-estreptomomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO. El día 0, se recogen las células por tripsinización y 2 x 10⁶ células (pase 5, 96 % de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo, se implantan intradérmicamente en la ijada trasera de ratones desnudos hembras de 5-8 semanas. Se implanta un transpondedor en cada ratón para identificación, y se vigilan los animales diariamente para los síntomas clínicos y supervivencia. Se registran los pesos corporales diariamente.

- 40 Se cultivan células de carcinoma de pulmón humano A549 *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero fetal bovino al 10 % (Hiclona), penicilina-estreptomomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO. El día 0, se recogen las células por tripsinización y 10 x 10⁶ células (pase 12, 99 % de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo, se implantan intradérmicamente en la ijada trasera de ratones desnudos hembras de 5-8 semanas. Se implanta un transpondedor en cada ratón para identificación, y se vigilan los animales diariamente para los síntomas clínicos y supervivencia. Se registran los pesos corporales diariamente.

- 45 Se cultivan células de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468, pase número <6, se mantienen y se propagan en crecimiento de fase logarítmica en medio de Eagles con la modificación de Dulbecco (DMEM; Mediatech) que contiene L-glutamina suplementado con suero fetal bovino al 10 % (Hiclona), penicilina-estreptomomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO. El día 0, se recogen las células por tripsinización, y 10 x 10⁶ células (pase 10, 98 % de viabilidad) en 50 % de solución salina equilibrada de Hank fría /50 % de Matrigel (100 µL de volumen total por ratón), se implantan subcutáneamente en el pániculo adiposo mamario de ratones desnudos hembras.
- 50

Se cultivan células de carcinoma anaplásico de pulmón humano Calu-6 *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero fetal bovino al 10 % (Hiclona), penicilina-estreptomomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO. El día 0, se recogen las células por tripsinización, y 5 x 10⁶ células (pase 8,

96 % de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo, se implantan intradérmicamente en la ijada trasera de ratones desnudos atímicos hembras de 5-8 semanas. Se implanta un transpondedor en cada ratón para identificación, y se vigilan los animales diariamente para los síntomas clínicos y supervivencia. Se registran los pesos corporales diariamente.

- 5 Para los tumores subcutáneos o intradérmicos, se determina el peso medio del tumor de cada animal en los grupos respectivos de control y tratamiento dos veces a la semana durante el estudio. Se determina el peso del tumor (TW) midiendo los diámetros perpendiculares con un calibre, utilizando la siguiente fórmula:

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

- 10 Estos datos se registran y se representan sobre una curva del peso del tumor frente a los días post-implantación y se presentan gráficamente como una indicación de la velocidad de crecimiento del tumor. El porcentaje de inhibición del crecimiento del tumor (TGI) se determina con la siguiente fórmula:

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

en la que X_0 = media de TW (peso del tumor) de todos los tumores el día 0

X_f = TW del grupo tratado el día f

- 15 Y_f = TW de grupo control, con vehículo, el día f

Si los tumores se reducen por debajo de sus tamaños de partida, entonces el porcentaje de regresión del tumor se determina con la siguiente fórmula:

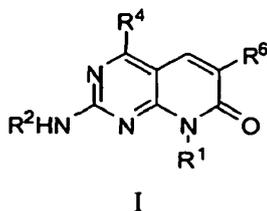
$$\left[1 - \left(\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right) \right] * 100$$

- 20 El tamaño del tumor se calcula individualmente para cada tumor para obtener un valor medio \pm SEM para cada grupo experimental. La significación estadística se determina utilizando la prueba t de Student de 2 colas (significación definida como $P < 0,05$).

- 25 La invención anterior ha sido descrita con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo, para fines de claridad y comprensión. La invención ha sido descrita con referencia a diferentes realizaciones y técnicas específicas. Sin embargo, se debe entender que se pueden hacer muchas variaciones y modificaciones a la vez que se permanece dentro del alcance de la invención. Será obvio para los expertos en la técnica que se pueden practicar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención se debe determinar, por lo tanto, no con referencia a la descripción anterior, sino que se debe determinar en cambio con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tales reivindicaciones tienen
- 30 derecho.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



- 5 opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo, en donde
- R¹ es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;
- R² es hidrógeno o alquilo;
- R⁴ es alquilo;
- R⁶ es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R⁹;
- 10 cada R⁹, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo, o heteroarilo y donde los cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cada uno de ellos solo o como parte de otro grupo dentro de R⁹, están independientemente
- 15 opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros donde el heterocicloalquilo comprende un heteroátomo que es -O-; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R⁶ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.
- 25 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.
- 30 5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.
- 35 6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R⁶ es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R⁹; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.
7. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que R² es hidrógeno; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.
8. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que R² es etilo o metilo; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.
- 40 9. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8, en el que R⁴ es metilo; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.

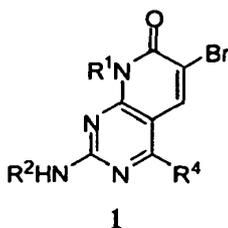
10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

Nombre
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; y
2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.

5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable; donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo, para uso en medicina.
- 5 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo.
- 10 14. El compuesto de la reivindicación 13, donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer pancreático, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma no Hodgkin, o carcinoma de tiroides.
- 15 15. Un compuesto de la reivindicación 13, donde el compuesto está opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente como un solvato, y además opcionalmente como un hidrato del mismo, en donde dicho uso es en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, uno o más agentes quimioterapéuticos, una o más terapias hormonales, uno o más anticuerpos, una o más inmunoterapias, terapia de yodo radiactivo, y radiación.
16. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:
- (a) hacer reaccionar un intermedio de la fórmula 1



- 20 en la que R^1 , R^2 , y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un intermedio de la fórmula $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$ o $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ donde R^6 y R^9 son como se definen en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la reivindicación 1;
- (b) opcionalmente modificar además uno de los grupos R^1 , R^2 , R^4 , y R^6 ; y
- (c) opcionalmente formar una sal, solvato, y/o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.