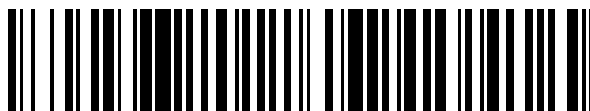


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 643**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/32** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2009** **E 09788615 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014** **EP 2414362**

54 Título: **Compuestos de purina sustituidos con pirimidina como inhibidores de las cinasas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.09.2014**

73 Titular/es:

**VERASTEM, INC. (100.0%)**  
**215 First Street, Suite 440**  
**Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, DIZHONG y**  
**WILLIAMS, MEREDITH**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 500 643 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 purina sustituidos con pirimidina como inhibidores de las cinasas

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a 5-(9-isopropil-8-metil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto y usos de este compuesto en el tratamiento de ciertos trastornos/dolencias relacionados con las cinasas.

**10 Antecedentes**

La búsqueda de inhibidores de las cinasas ha demostrado ser un área fructífera para el desarrollo de sustancias farmacéuticamente activas útiles. Las cinasas, las cuales se conocen alternativamente con el nombre de fosfotransferasas, son enzimas que transfieren grupos fosfato de moléculas donadoras de alta energía (por ejemplo ATP) a moléculas objetivo específicas (típicamente llamadas sustratos) en un proceso llamado fosforilación. Uno de los grupos más grandes de cinasas son las proteínas cinasas, las cuales actúan y modifican la actividad de proteínas específicas.

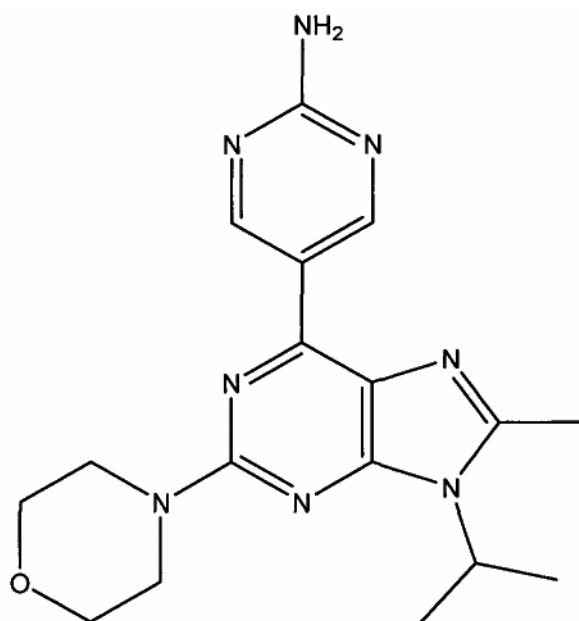
Como un resultado del potencial de los inhibidores de las cinasas para actuar como compuestos farmacéuticamente activos, se ha llevado a cabo una cantidad significativa de investigaciones para descubrir compuestos que muestren una actividad apropiada contra estas dianas. En el área del cáncer, dos cinasas que han atraído la atención como dianas potenciales para los compuestos terapéuticos incluyen mTOR y PI3. Un ejemplo de investigación en esta área se describe en el documento PCT/SG2008/000379, el cual describe una serie de compuestos que tienen actividad de cinasa contra tanto mTOR como PI3.

Es de esperar que los compuestos que inhiben tanto las mTOR como las PI3 cinasas simultáneamente aporten una potente actividad antiproliferativa, antiangiogénica y antitumoral, puesto que estos compuestos actúan sobre puntos múltiples en la ruta PI3K/Akt/mTOR. En la actualidad se están llevando a cabo por primera vez investigaciones clínicas sobre una serie de inhibidores de este tipo (por ejemplo, BEZ235, XL765, GDC0941, PX866, SF1126).

En la búsqueda de candidatos a fármacos adecuados se tiene en cuenta una serie de factores en la determinación final de si un compuesto es un candidato a fármaco adecuado o no. Por consiguiente, haciendo una valoración de un compuesto potencial para su desarrollo adicional, se tiene en cuenta una serie de factores además de la actividad inhibidora primaria del compuesto *per se*. Para hacer esta valoración, el químico médico especialista estudia las «propiedades de tipo fármaco» de la molécula e incluye una valoración de factores tales como su actividad contra la diana de interés, la solubilidad de los compuestos de interés (si no son solubles, por lo general serán malos candidatos a fármacos), la estabilidad metabólica del compuesto *in vitro* e *in vivo* y los efectos secundarios potenciales que podrían ser causados por el compuesto en el cuerpo, entre otros. Los presentes solicitantes han identificado un compuesto con propiedades de tipo fármaco significativamente mejoradas en comparación con otros compuestos en el área.

**Sumario**

La presente invención da a conocer un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además del compuesto de la fórmula I, las realizaciones descritas también se dirigen a sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos del compuesto farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales metabolitos.

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

15 En un aspecto adicional, la invención da a conocer un método para inhibir una proteína cinasa *in vitro* seleccionada entre el grupo compuesto por una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma, en donde el método incluye exponer la proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y/o cofactor(es) de la misma a una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

20 El compuesto descrito en este documento puede actuar directamente y solamente sobre la molécula cinasa o un complejo o fragmento de la misma para inhibir la actividad biológica. Sin embargo, se entiende que el compuesto también puede actuar al menos parcialmente sobre los cofactores que están involucrados en el proceso de fosforilación. Los cofactores de las cinasas conocidos incluyen especies iónicas (tales como zinc y calcio), lípidos (tales como fosfatidilserina), y diacilgliceroles.

25 En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma es una proteína mTOR cinasa o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa es mTORC1 o un fragmento o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa es mTORC2 o un fragmento o un complejo de la misma.

30 En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma, es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma.

35 La invención se refiere al uso de un compuesto que consiste en exponer una o más proteína cinasas al compuesto y administrar el compuesto a un mamífero que contiene una o más proteína cinasas.

40 En aún un aspecto adicional, la invención da a conocer el uso de un compuesto de la invención para inhibir una o más proteína cinasas seleccionadas entre el grupo compuesto por una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de

la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma es una proteína mTOR cinasa o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa es mTORC1 o un fragmento o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa es mTORC2 o un fragmento o un complejo de la misma.

5 En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma, es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma.

10 En aún un aspecto adicional, la invención da a conocer el uso de un compuesto para tratar o prevenir una dolencia en un mamífero, en el cual la inhibición de una o más proteínas cinasas seleccionadas entre el grupo compuesto por una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma, previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología de la dolencia, en donde el uso incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

15 En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma es una proteína mTOR cinasa o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa es mTORC1 o un fragmento o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa es mTORC2 o un fragmento o un complejo de la misma.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma, es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma.

25 En algunas realizaciones, la dolencia es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer hematológico, tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia aguda de linfocitos T, síndromes mielodisplásicos, trastorno de células del plasma, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma y dolencias hiperproliferativas tales como psoriasis y restenosis; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de vulva y vaginal, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo, tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer hepático, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias, tal como cáncer de próstata, cáncer renal; cáncer de vejiga urinaria, cáncer uretral, cáncer de pene; cáncer de piel, tal como melanoma; tumor cerebral, tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependinoma, gliomas del tronco cerebral, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello, tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de laringe; cáncer de las vías respiratorias, tal como carcinoma de pulmón (CPNM y CPM), mesotelioma; enfermedad ocular, tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas, tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelético; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide. En otras realizaciones, el compuesto de esta invención se puede usar para tratar dolencias precancerígenas o hiperplasia que incluyen poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia de cuello de útero, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis solar y actínica, queratosis seborreica y queratoacantoma.

En algunas realizaciones, la dolencia es una enfermedad inflamatoria o autoinmune o una enfermedad acompañada de una neovascularización excesiva. Entre las enfermedades que han sido atribuidas a algún grado de etiología autoinmune, o que implican respuestas de neovascularización e inflamatorias patológicas, se incluyen las siguientes:

50 encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, agamaglobulinemia, agranulocitosis, asma alérgica, encefalomiелitis alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, alopecia senil, aneritroplasia, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, síndrome de aortitis, anemia aplásica, dermatitis atópica, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, enfermedad de Balo, enfermedad de Basedow, enfermedad de Behcet, asma bronquial, síndrome de Castleman, enfermedad celiaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Cogans, córnea cónica, leucoma cónico, miocarditis Coxsackie, enfermedad de CREST, enfermedad de Crohn, eosinofilia cutánea, linfoma cutáneo de linfocitos T, dermatitis de eritema multiforme, dermatomiositis, retinopatía diabética, síndrome de Dressler, distrofia epitelial corneal, dermatitis eccematosa, endometriosis, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, epidermólisis bulosa, síndrome de Evans, alveolitis fibrosante, penfigoide gestacional, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, síndrome de Guillian-Barre, enfermedad de Hashimoto, síndrome urético hemolítico, queratitis herpética, ictiosis vulgar, neumonía intersticial idiopática, trombocitopenia púrpura idiopática, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Kawasaki, queratitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Lambert-Eaton, leucoderma vulgar, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de Lyme, dermatosis ampollar IgA lineal, degeneración macular, anemia megaloblástica, enfermedad de Meniere, úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, miositis múltiple, esclerosis múltiple, miastenia gravis, enterocolitis necronizante, neuromielitis óptica, penfigoide ocular, síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia,

tiroiditis de Ord, hemoglobinuria nocturna paroxismal, síndrome de Parsonnage-Turner, penfigoide, periodontitis, anemia perniciosa, alergias al polen, síndrome autoinmune poliglandular, uveítis posterior, cirrosis biliar primaria, proctitis, colitis pseudomembranosa, psoriasis, enfisema pulmonar, pioderma, síndrome de Reiter, enfermedad reversible obstructiva de las vías respiratorias, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleritis, síndrome de Sezary, síndrome de Sjogren, endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Tolosa-Hunt, diabetes mellitus de tipo I, colitis ulcerativa, urticaria, conjuntivitis vernal, vitiligo, síndrome de Vogy-Koyanagi-Harada y granulomatosis de Wegener. En algunas realizaciones, la dolencia es endometriosis.

La invención está relacionada con el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar una dolencia en un animal, en el cual la inhibición de una o más proteínas cinasas seleccionadas entre el grupo compuesto por una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma, previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología de la dolencia.

La invención está relacionada con el uso de un compuesto de la invención o una sal, N-óxido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento de una dolencia, en el cual la inhibición de una o más proteínas cinasas seleccionadas entre el grupo compuesto por una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma, previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología de la dolencia.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma es una proteína mTOR cinasa o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa es mTORC1 o un fragmento o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la proteína serina/treonina cinasa es mTORC2 o un fragmento o un complejo de la misma.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma. En algunas realizaciones, la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma, es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma.

La invención se refiere al uso del compuesto en la prevención o tratamiento de una dolencia proliferativa en un sujeto, incluyendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

La invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar una dolencia proliferativa en un sujeto.

La invención da a conocer un uso de un compuesto de la invención para el tratamiento de un cáncer en un sujeto.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer hematológico, tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia aguda de linfocitos T, síndromes melodisplásicos, trastorno de células del plasma, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de vulva y vaginal, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo, tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer hepático, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias, tal como cáncer de próstata, cáncer renal; cáncer de vejiga urinaria, cáncer uretral, cáncer de pene; cáncer de piel, tal como melanoma; tumor cerebral, tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependinoma, gliomas del tronco cerebral, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello, tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de laringe; cáncer de las vías respiratorias, tal como carcinoma de pulmón (CPNM y CPM), mesotelioma; enfermedad ocular, tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas, tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelético; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide.

La invención también se refiere al uso de un compuesto en el tratamiento de la endometriosis.

Adicionalmente, la fórmula (I) pretende abarcar, cuando sea aplicable, las formas solvatadas, así como también las no solvatadas del compuesto. Así pues, cada fórmula incluye los compuestos que tienen la estructura indicada, incluidas las formas hidratadas así como las no hidratadas.

En este documento se exponen estas y otras características de las presentes explicaciones.

## Descripción detallada

En esta memoria descriptiva se usan una serie de términos los cuales son bien conocidos para un destinatario

experto. Sin embargo, por motivos de claridad, se definirá una serie de términos.

El término «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto identificado anteriormente, e incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Entre los ejemplos de tales ácidos inorgánicos se encuentran el ácido clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclicos carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Se puede encontrar información adicional sobre las sales farmacéuticamente aceptables en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>a</sup> Edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de los agentes que sean sólidos, los expertos en la materia entenderán que el compuesto, los agentes y las sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, y se pretende que todas ellas se encuentren dentro del alcance de la presente invención y de las fórmulas especificadas.

El término «cantidad terapéuticamente eficaz» o «cantidad eficaz» es una cantidad suficiente para lograr los resultados clínicos beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones. Una cantidad eficaz es típicamente suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, reducir o retardar el avance del estado patológico.

Se pretende que el término «equivalente funcional» incluya las variantes de las especies de proteína cinasa específicas descritas en este documento. Se entenderá que las cinasas pueden tener isoformas, de manera que mientras la estructura primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria de la isoforma de cinasa dada es diferente de la cinasa prototípica, la molécula mantiene la actividad biológica como proteína cinasa. Las isoformas se pueden originar a partir de una variación alélica normal dentro de una población e incluyen mutaciones tales como sustitución, supresión, adición, truncación o duplicación de aminoácidos. El término «equivalente funcional» también incluye las variantes generadas al nivel de transcripción. Otros equivalentes funcionales incluyen cinasas que tienen una modificación posterior a la traducción alterada, tal como una glucosilación.

El compuesto de la invención muestra propiedades de tipo fármaco superiores, las cuales se describen con mayor detalle más adelante, en comparación con compuestos estructuralmente similares en el área. Estas propiedades superiores sugieren que el compuesto de la invención bien podría ser el compuesto de elección como candidato para desarrollo farmacéutico en el área. Como primera observación, el compuesto de la invención muestra una actividad comparable, sino superior, en la inhibición de las dos cinasas de interés, es decir, mTOR y PI3. La actividad del compuesto de la invención contra PI3 es más fuerte que todos los compuestos de comparación analizados y muestra actividad contra mTOR que es comparable con los compuestos de comparación, además de estar a un nivel aceptable para aplicaciones terapéuticas.

A pesar de que las pruebas de actividad enzimática indican que casi todos los compuestos de comparación mostraron niveles de actividad aceptable, las pruebas adicionales realizadas con los compuestos indican que una serie de ellos podrían quedar descartados como candidatos para desarrollo farmacéutico por otros motivos. De esta manera, por ejemplo, el compuesto de la invención tuvo un nivel de solubilidad acuosa razonable (178  $\mu$ M), lo que indica que se puede formular en una formulación farmacéutica absorbible por vía oral, mientras una serie de compuestos de comparación no demostraron una solubilidad aceptable. Como tal, el compuesto de la invención muestra la combinación de características de solubilidad aceptables y actividad excelente.

De los compuestos que muestran la combinación de actividad y solubilidad, el compuesto de la invención fue muy superior en términos de sus propiedades de estabilidad metabólica. El compuesto de la invención tuvo una excelente estabilidad en los estudios realizados en microsomas hepáticos humanos, lo que indica que era robusto y relativamente resistente a la degradación en el ambiente fisiológico. Por el contrario, los demás compuestos que mostraron la combinación de actividad y solubilidad no fueron tan estables en estos estudios. Como tal, el compuesto de la presente invención demuestra una combinación única de actividad, solubilidad y estabilidad que lo hace superior como candidato a fármaco en comparación con los compuestos relacionados en el área, a pesar de la aparente similitud estructural cercana de algunos de estos compuestos.

El compuesto de la invención tiene la capacidad de inhibir la actividad de ciertas proteínas cinasas. La capacidad para inhibir la actividad de cinasa puede ser un resultado de que el compuesto de la invención actúe directamente y solamente sobre la molécula de cinasa para inhibir la actividad biológica. Sin embargo, se entiende que el compuesto también puede actuar al menos parcialmente sobre los cofactores de la cinasa en cuestión que están involucrados en el proceso de fosforilación. El compuesto puede tener actividad contra las proteínas cinasas PI3 o un fragmento o un complejo o un equivalente funcional de las mismas. El compuesto puede tener actividad contra ciertas serina/treonina cinasas, tales como mTOR, o un fragmento o un complejo o un equivalente funcional de las mismas.

La inhibición de la proteína cinasa se puede llevar a cabo en cualquiera de una serie de formas bien conocidas en la

técnica. Por ejemplo, si se desea lograr la inhibición de la proteína cinasa *in vitro*, se puede añadir una cantidad apropiada del compuesto de la invención a una solución que contenga la enzima cinasa purificada. En circunstancias en las que se desea inhibir la actividad de la cinasa en un mamífero, la inhibición de la cinasa típicamente consiste en administrar el compuesto a un mamífero que contiene la cinasa.

Por consiguiente, el compuesto de la invención puede encontrar una amplia variedad de aplicaciones en las cuales se puede utilizar su capacidad para inhibir las proteínas cinasas del tipo mencionado anteriormente. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para inhibir proteína serina/treonina cinasas. Los compuestos también se pueden usar para tratar o prevenir una dolencia en un mamífero en el cual la inhibición de una proteína cinasa y/o de un cofactor de la misma previene, inhibe o mejora una patología o una sintomatología de la dolencia.

El compuesto descrito tiene la capacidad de ser usado en el tratamiento de trastornos proliferativos. Un ejemplo de tales trastornos es el cáncer. Se prevé que los compuestos tendrán la capacidad de tratar tumores tanto sólidos como líquidos. En algunas realizaciones, los cánceres que se pueden tratar mediante un compuesto de la presente invención incluyen tumores sólidos y cánceres hematológicos.

Como se usa en este documento, el término «cáncer» es un término general que pretende abarcar el vasto número de dolencias caracterizadas por un crecimiento anormal incontrolado de las células. Se prevé que los compuestos de la invención sean útiles para tratar diversos cánceres, entre los que incluyen, aunque no en sentido limitativo, cánceres óseos, tumores del SNC y cerebro, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres endocrinos que incluyen carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático, cáncer hipofisario, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de timo, cánceres gastrointestinales, cáncer hepático, cáncer de las vías biliares extrahepáticas, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cánceres genitourinarios, cánceres ginecológicos, cánceres de cabeza y cuello, leucemias, mielomas, trastornos hematológicos, cánceres de pulmón, linfomas, cánceres oculares, cánceres de piel, sarcomas de partes blandas, sarcoma de partes blandas en adultos, sarcoma de Kaposi, cánceres del sistema urinario.

Entre los ejemplos de cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos de esta invención se incluyen cáncer hematológico, tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia aguda de linfocitos T, síndromes melodisplásicos, trastorno de células del plasma, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma y dolencias hiperproliferativas tales como psoriasis y restenosis; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de vulva y vaginal, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo, tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer hepático, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias, tal como cáncer de próstata, cáncer renal; cáncer de vejiga urinaria, cáncer uretral, cáncer de pene; cáncer de piel, tal como melanoma; tumor cerebral, tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependinoma, gliomas del tronco cerebral, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello, tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de laringe; cáncer de las vías respiratorias, tal como carcinoma de pulmón (CPNM y CPM), mesotelioma; enfermedad ocular, tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas, tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelético; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide. Los compuestos de esta invención también se podrían usar para tratar dolencias precancerígenas o hiperplasias que incluyen poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia de cuello de útero, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis solar y actínica, queratosis seborreica y queratoacantoma.

También se prevé que el compuesto de la invención sea útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias o enfermedades acompañadas de una neovascularización excesiva. Entre las enfermedades que han sido atribuidas a algún grado de etiología autoinmune, o que implican respuestas de neovascularización e inflamatorias patológicas, se incluyen, aunque no en sentido limitativo, las siguientes: encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, agamaglobulinemia, agranulocitosis, asma alérgica, encefalomiелitis alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, alopecia senil, aneritroplasia, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, síndrome de aortitis, anemia aplásica, dermatitis atópica, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, enfermedad de Balo, enfermedad de Basedow, enfermedad de Behcet, asma bronquial, síndrome de Castleman, enfermedad celiaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Cogans, córnea cónica, leucoma cónico, miocarditis Coxsackie, enfermedad de CREST, enfermedad de Crohn, eosinofilia cutánea, linfoma cutáneo de linfocitos T, dermatitis de eritema multiforme, dermatomiositis, retinopatía diabética, síndrome de Dressler, distrofia epitelial corneal, dermatitis eccematosa, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, epidermolisis bulosa, síndrome de Evans, alveolitis fibrosante, penfigoide gestacional, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, síndrome urético hemolítico, queratitis herpética, ictiosis vulgar, neumonía intersticial idiopática, trombocitopenia púrpura idiopática, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Kawasaki, queratitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Lambert-Eaton, leucoderma vulgar, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de Lyme, dermatosis ampollar IgA lineal, degeneración macular, anemia megaloblástica, enfermedad de Meniere, úlcera de Mooren,

enfermedad de Mucha-Habermann, miositis múltiple, esclerosis múltiple, miastenia gravis, enterocolitis necronizante, neuromielitis óptica, penfigoide ocular, síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia, tiroiditis de Ord, hemoglobinuria nocturna paroxismal, síndrome de Parsonnage-Turner, penfigoide, periodontitis, anemia perniciosa, alergias al polen, síndrome autoinmune poliglandular, uveítis posterior, cirrosis biliar primaria, proctitis, colitis pseudomembranosa, psoriasis, enfisema pulmonar, pioderma, síndrome de Reiter, enfermedad reversible obstructiva de las vías respiratorias, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleritis, síndrome de Sezary, síndrome de Sjogren, endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Tolosa-Hunt, diabetes mellitus de tipo I, colitis ulcerativa, urticaria, conjuntivitis vernal, vitíligo, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y granulomatosis de Wegener. En algunas realizaciones, la dolencia es

El compuesto de la invención también se puede usar en la preparación de un medicamento para tratar una dolencia en un animal, en donde la inhibición de una proteína cinasa puede prevenir, inhibir o mejorar la patología o sintomatología de la dolencia. El compuesto de la invención también se puede usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con las cinasas.

La administración del compuesto de fórmula (I) a humanos se puede realizar mediante cualquiera de los modos aceptados de administración entérica, tales como por vía oral o rectal, o mediante administración parenteral, tales como las rutas subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser en forma de bolo o mediante una infusión constante o intermitente. El compuesto activo está típicamente incluido en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz. En varias realizaciones, el compuesto inhibidor puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para las células rápidamente proliferantes, por ejemplo tumores cancerosos, que para las células normales.

Durante el uso del compuesto de la invención, se puede administrar en cualquier forma o modo que permita que el compuesto esté biodisponible. Un experto en la materia de la preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la dolencia que se ha de tratar, la etapa de la dolencia que se ha de tratar y otras circunstancias relevantes. El lector podrá ampliar la información en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co. (1995).

El compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en la forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de la invención, si bien es eficaz en sí mismo, típicamente se formula y se administra en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, ya que estas formas son típicamente más estables, se cristalizan más fácilmente y tienen una mayor solubilidad.

No obstante, el compuesto se usa típicamente en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan dependiendo del modo de administración deseado. De esta manera, en algunas realizaciones la presente invención da a conocer una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan de maneras bien conocidas en la técnica.

La invención, en otras realizaciones, da a conocer un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En tal paquete o kit se puede encontrar un recipiente que tiene una dosis unitaria del agente o de los agentes. Los kits pueden incluir una composición que comprende un agente eficaz, ya sea como concentrados (por ejemplo, composiciones liofilizadas), los cuales se pueden diluir adicionalmente antes del uso, o se pueden presentar en la concentración de uso, y los viales pueden incluir una o más dosis. Convenientemente, en los kits, se pueden presentar dosis únicas en viales estériles, de manera que el médico pueda usar los viales directamente, y los viales contendrán la cantidad y concentración deseada del agente o de los agentes. Tal recipiente o recipientes pueden llevar asociados diversos materiales escritos, tales como instrucciones de uso, o un aviso en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso en el cual se refleje la aprobación por parte del organismo de la fabricación, el uso o la venta para administración a humanos.

El compuesto de la invención se puede usar o administrar en combinación con uno o más fármacos adicionales para el tratamiento de las enfermedades/trastornos mencionados. Los componentes se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones independientes. Si se administra en formulaciones independientes, los compuestos de la invención se pueden administrar de manera secuencial o simultánea con el otro o los otros fármacos.

Además de poderse administrar en combinación con uno o más fármacos adicionales, el compuesto de la invención se puede usar en una terapia de combinación. Cuando se hace esto, el compuesto se administra típicamente en combinación con los demás. De esta manera, el compuesto de la invención se puede administrar ya sea simultáneamente (como una preparación combinada) o secuencialmente para lograr un efecto deseado. Esto es especialmente deseable en aquellos casos en los que el perfil terapéutico de cada compuesto sea diferente, de manera que el efecto combinado de los dos fármacos proporcione un resultado terapéutico mejorado.



Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección por vía parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas, estériles, farmacéuticamente aceptables, así como también polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal 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 materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Asimismo, puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Se puede conseguir la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, y para lograr una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar en sistemas de suministro dirigido o de liberación lenta, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las formas de dosificación sólida para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes que retardan la solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín o arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

Asimismo, se pueden utilizar composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas en comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición que les permita liberar el o los principios activos solamente, o preferentemente, en cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente, de manera retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar se incluyen las sustancias poliméricas y ceras.

El compuesto activo también se puede presentar en forma microencapsulada, si resulta apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificadores tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, endulzantes, aromas y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, sorbitol polioxietilenado y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina,

monohidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración por vía rectal o vaginal son preferentemente supositorios, los cuales se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tal como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, parches, atomizadores, pomadas e inhaladores. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los conservantes, tampones o propulsores necesarios que se pudieran requerir.

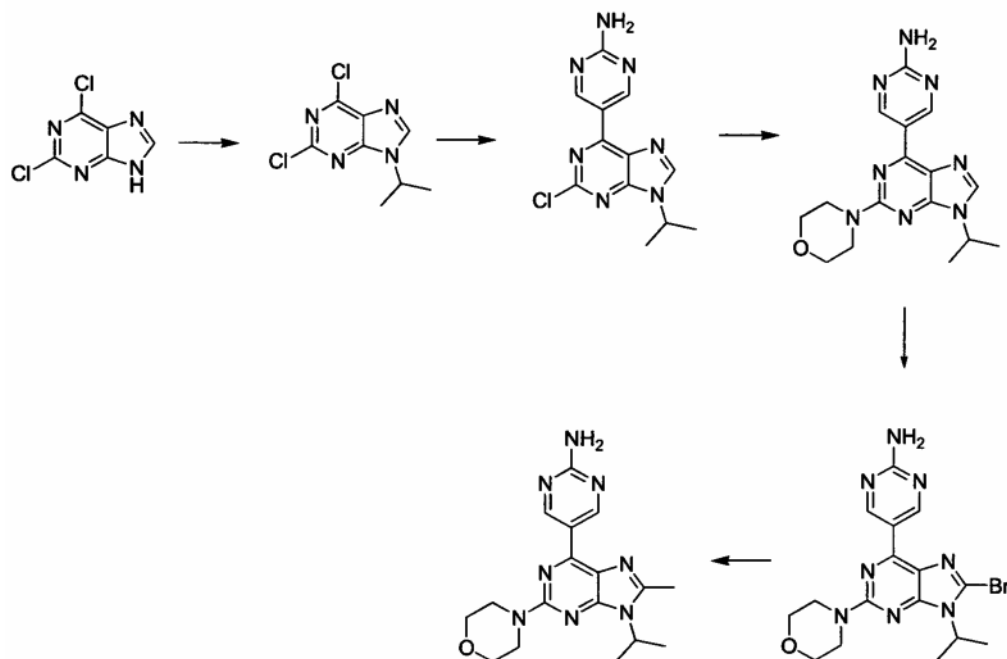
Preferentemente, la cantidad del compuesto administrada servirá para tratar y reducir o aliviar la dolencia. El facultativo encargado del diagnóstico podrá determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Durante la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz se debe considerar una serie de factores, entre los que se incluyen, aunque no en sentido limitativo, la especie animal, su tamaño, edad y estado general de salud, la dolencia específica implicada, la gravedad de la dolencia, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto particular administrado, la forma de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, la pauta posológica seleccionada, el uso de otras medicaciones y otras circunstancias relevantes.

Una dosificación preferente se encontrará comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 0,01 y 300 mg por kilogramo de peso corporal al día. Una dosificación más preferente se encontrará comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 0,1 y 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, más preferentemente entre 0,2 y 80 mg por kilogramo de peso corporal al día, aún más preferentemente entre 0,2 y 50 mg por kilogramo de peso corporal al día. Una dosis adecuada se puede administrar en varias subdosis al día.

### Síntesis del compuesto de la invención

Se preparó 5-(9-isopropil-8-metil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina a partir de dicloropurina usando un procedimiento de 5 etapas descrito en el esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



### Ejemplos

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas de la siguiente descripción están en grados Celsius y todas las partes y porcentajes están en peso, a menos que se indique lo contrario.

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

Las reacciones mostradas a continuación se realizaron en una presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo secante, a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se dotaron de tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. Los materiales de vidrio se secaron en un horno y/o con calor. Se realizó una cromatografía de capa fina analítica en 254 placas de gel de sílice 60 F con base de vidrio (E Merck (0,25 mm)) y se eluyó con las proporciones apropiadas del disolvente (v/v). Las reacciones se analizaron mediante CCF y se terminaron a juzgar por el consumo del material de partida.

Las placas de CCF se visualizaron por absorción UV o con un reactivo de pulverización de p-anisaldehído o un reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, 20 % en peso en etanol), el cual se activó con calor, o por tinción en una cámara de yodo.

Los análisis se realizaron típicamente doblando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción y, seguidamente, lavando con las soluciones acuosas indicadas usando el 25 % en volumen del volumen de extracción (a menos que se indique lo contrario). Las soluciones del producto se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de la filtración, y la evaporación de los disolventes se realizó en presión reducida en un evaporador rotatorio y se registró a medida que los disolventes se eliminaron en vacío.

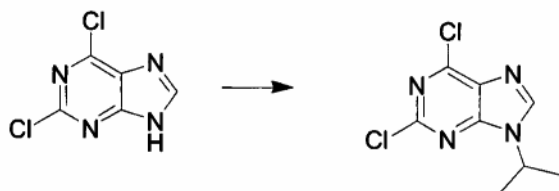
Se llevó a cabo una cromatografía ultrarrápida en columna [Still y cols, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] usando gel de sílice ultrarrápida de calidad E Merck (47-61 mm) y una proporción de gel de sílice: material crudo de aproximadamente entre 20:1 y 50:1, a menos que se indique lo contrario. Se realizó la hidrogenólisis a la presión indicada o a presión ambiente.

Se registraron los espectros de  $^1\text{H}$  NMR en un instrumento Bruker funcionando a 400 MHz, y se registraron los espectros  $^{13}\text{C}$ -NMR funcionando a 100 MHz. Se obtuvieron los espectros de NMR como soluciones de  $\text{CDCl}_3$  (indicadas en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,27 ppm y 77,00 ppm) o  $\text{CD}_3\text{OD}$  (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm), o en un patrón interno de tetrametilsilano (0,00 ppm) cuando resulte apropiado. Se usaron otros disolventes de NMR según resultó necesario. Cuando se indican multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, br = ampliado, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes. Las constantes de acoplamiento, si existen, se indican en hercios. Se obtuvieron espectros de masas usando CL/EM, ya sea en ESI o APCI. Todos los puntos de fusión están sin corregir. Todos los productos finales tienen una pureza mayor que el 90 % (mediante HPLC en longitudes de ondas de 220 nm y 254 nm).

Los siguientes ejemplos de síntesis pretenden ilustrar un método para sintetizar el compuesto de la invención y no tiene la intención de limitar el alcance de la invención.

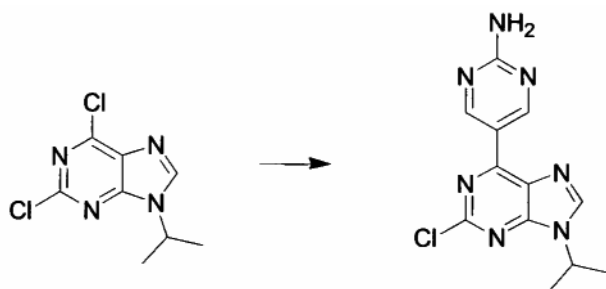
#### Ejemplo 1 Síntesis del compuesto de la invención

Síntesis de 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina



Se recuperaron 2,6-dicloropurina (2 mmol), isopropanol (8 mmol) y trifenilfosfina (4 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadió por goteo dicarboxilato de diisopropilazido (4 mmol) a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante unas 24 horas adicionales. La reacción se monitorizó periódicamente a través de CCF o CL/EM. La mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados que contenía agua con hielo. La extracción de la capa acuosa, usando partes de 3x100 ml de acetato de etilo, dio lugar al producto crudo. Este se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (10-80 % de acetato de etilo en éter de petróleo, elución en gradiente), para dar 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina con un rendimiento del 77 %.

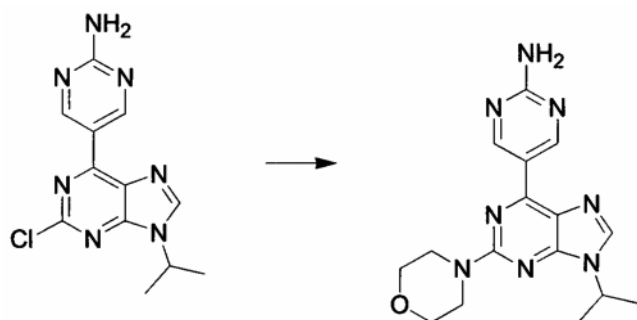
Síntesis de 5-(2-cloro-9-isopropil-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina



A una solución de 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina (5,21 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilamina (5,21 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno cloruro de paladio (II) complejada con diclorometano (0,26 mmol) en dioxano exento de peróxidos (40 ml) se le añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (15,6 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A continuación, esta mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba en un baño de aceite mantenido a 80 °C durante 3 horas. La reacción se controló mediante CL-EM hasta la desaparición de la purina de partida.

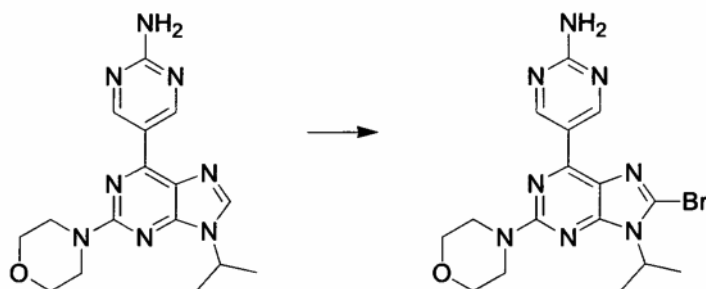
La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recuperó en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con partes de 3x100 ml de acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron en vacío para dar 5-(2-cloro-9-isopropil-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina con un rendimiento del 55 %.

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



A una solución de 5-(2-cloro-9-isopropil-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina (2,84 mmol) en dimetilacetamida (18 ml) se le añadió morfolina (2,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba en un baño de aceite mantenido a 94 °C durante 12 h. La reacción se controló hasta detectar la ausencia de material de partida por CL-EM. El material crudo se cargó directamente en una columna de HPLC preparativa y se purificó por cromatografía para dar 5-(9-isopropil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina con un rendimiento del 58 %. <sup>1</sup>H NMR, DMSO-d<sub>6</sub>: 9,53 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,30 (bs, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 1,55 (d, 6H). m/z: 341,17 [MH]<sup>+</sup>.

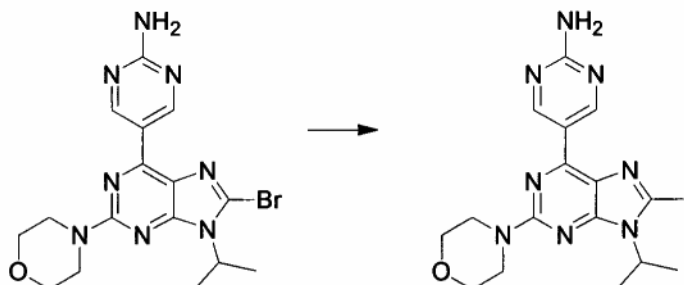
Síntesis de 5-(8-bromo-9-isopropil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina



A una solución de 5-(9-isopropil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina, (1,03 g, 3,03 mmol) en 15 ml de cloroformo, se le añadió lentamente NBS (594 mg, 3,34 mmol) a una temperatura de 5 °C. La reacción se dejó continuar durante 2 horas a esa temperatura. Tras un desarrollo simple, el producto 5-(8-bromo-9-isopropil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sistema de

disolventes: acetato de etilo al 50 % en hexano) para dar 5-(8-bromo-9-isopropil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina con un rendimiento del 52 % (660 mg).  $^1\text{H}$  NMR, MeOD: 9,67 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,82 (s, 4H), 1,72 (d, 6H). m/z: 419,31, 421,07  $[\text{MH}]^+$ .

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



- 10 A una solución de 5-(8-bromo-9-isopropil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina, (30 mg, 0,072 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , (3 mg, 5 % mmol) en 3 ml de dioxano anhidro, se le añadió lentamente dimetilzinc (210  $\mu\text{l}$ , 1,0 M en solución de heptano) en un tubo sellado. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 65  $^\circ\text{C}$ . Se añadió MeOH gota a gota y los disolventes se eliminaron en vacío. Se añadió EtOAc al residuo y la solución resultante se lavó con HCl 1 M, agua, salmuera y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó y la mezcla cruda se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener 5-(9-isopropil-8-metil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina 8 mg en un rendimiento de 47%.  $^1\text{H}$  NMR, MeOD: 9,40 (s, 2H), 4,81 (m, 1 H), 3,89 (m, 4H), 3,82 (s, 4H), 3,71 (s, 3H), 1,73 (d, 6H). m/z: 355,16  $[\text{MH}]^+$ .

#### Ejemplo 2 PRUEBAS BIOLÓGICAS COMPARATIVAS

- 20 El compuesto de la invención se comparó con una serie de compuestos evaluados como se describe en el documento PCT/SG2 008/000379 en cuanto a una serie de parámetros biológicos.

Los parámetros evaluados fueron:

- 25 • Actividad en un ensayo de mTOR;  
• Actividad en un ensayo de PI3K;  
• Ensayo de solubilidad  
30 • Ensayo de estabilidad microsomal humana

Los detalles de la metodología de cada una de estas pruebas se detallan a continuación:

#### 35 Ensayo de mTOR

Se produjeron internamente la cinasa mTOR truncada y su marcador 4eBPI. Se adquirió  $[\gamma^{33}\text{P}]\text{-ATP}$  a Amersham (GE Healthcare). Todos los productos químicos, a menos que se indique lo contrario, se adquirieron a Sigma-Aldrich.

- 40 Los ensayos de fosforilación se realizaron inicialmente en un volumen final de 20  $\mu\text{l}$  en placa de polipropileno de 384 pocillos (Greiner). Los compuestos se analizaron típicamente en el intervalo comprendido entre 100  $\mu\text{M}$  y 0,006  $\mu\text{M}$ , en diluciones de 8 etapas, por duplicado. En primer lugar se añadieron 10  $\mu\text{l}$ /pocillo de solución de enzima-sustrato 2X (1,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de mTOR, 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de 4eBPI en tampón de ensayo 1X: Hepes 10 mM pH 7,5, NaCl 50 mM y  $\text{MnCl}_2$  10 mM) a la placa de muestras que contenía 1  $\mu\text{l}$ /pocillo del compuesto de prueba en DMSO puro. La reacción se inició añadiendo 10  $\mu\text{l}$ /pocillo de solución de ATP 20  $\mu\text{M}$  (concentración final de ensayo de ATP 10  $\mu\text{M}$  y 0,4  $\mu\text{Ci}/\text{pocillo}$  de  $[\gamma^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ ). Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción se terminó con 40  $\mu\text{l}$ /pocillo de solución EDTA 20 mM/ATP 1 mM.

- Después se transfirieron 50  $\mu\text{l}$ /pocillo de la mezcla de reacción detenida a una placa de filtro MultiScreenHTS-PH de 384 pocillos (Millipore) a la que se le habían añadido previamente 50  $\mu\text{l}$ /pocillo de ácido fosfórico al 1 %. Las placas se lavaron 4 veces con 120  $\mu\text{l}$ /pocillo de ácido fosfórico al 0,5 % por medio de filtración en vacío. Finalmente, se añadieron 10  $\mu\text{l}$ /pocillo de cóctel de centelleo líquido SuperMix Optiphase<sup>TM</sup> (Perkin Elmer). Después de un mínimo de 1 hora de incubación, se realizó el recuento en un contador de centelleo o Wallac MicroBeta TriLux usando un modo de recuento de coincidencia con corrección diafónica. La  $\text{CI}_{50}$  se define como la concentración del compuesto requerida para el 50 % de la máxima inhibición posible de la actividad de la enzima cinasa.

Ensayo de PI3K

Se prepararon internamente p110 $\alpha$ /p85 de PI3K recombinante. El fosfatidilinositol (PtdIns), la fosfatidilserina (PtdSer) y todos los demás productos químicos no especificados se adquirieron a Sigma-Aldrich. El [ $\gamma$ <sup>33P</sup>]ATP y el cóctel de centelleo Optiphas se obtuvieron de Perkin Elmer.

Los ensayos se realizaron en un volumen final de ensayo de 25  $\mu$ l en placas Maxisorp de 384 pocillos (Nunc). Los compuestos se analizaron a 8 concentraciones en una dilución en serie 3 veces, en general partiendo de 10  $\mu$ M. Se revistieron placas Maxisorp con 20  $\mu$ l/pocillo de una mezcla 1:1 de PtdIns y PtdSer [0,1 mg/ml de cada uno disueltos en cloroformo:etanol (3:7)] y se dejaron durante la noche en una campana extractora de vapores a temperatura ambiente (TA) para que se secasen.

Se comenzó la reacción enzimática pipeteando 5  $\mu$ l/pocillo del compuesto (en DMSO al 2,5 %), 10  $\mu$ l/pocillo de enzima (0,5  $\mu$ g/ml de p110 $\alpha$  + 1  $\mu$ g/ml de p85) y 10  $\mu$ l/pocillo de ATP 5  $\mu$ M con 5  $\mu$ Ci/ml de [ $\gamma$ <sup>33P</sup>]ATP en tampón de ensayo (concentraciones finales: 0,2  $\mu$ g/ml de p110 $\alpha$ , 2 mM de ATP, 0,05  $\mu$ Ci/pocillo [ $\gamma$ <sup>33P</sup>]ATP en tampón de ensayo 1X: Tris-HCl a 100 mM pH 7,0, NaCl 200 mM, MgCl<sub>2</sub> 8 mM). La reacción se incubó durante 1 hora a TA y se finalizó con 30  $\mu$ l/pocillo de solución EDTA 50 mM. Seguidamente, las placas se lavaron dos veces con TBS, se secaron y se les añadieron 30  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo antes de su cuantificación en un MicroBeta Triflux. La Cl<sub>50</sub> se define como la concentración del compuesto requerida para el 50 % de la máxima inhibición posible de la actividad de la enzima cinasa.

Ensayo de estabilidad microsomal

La estabilidad del compuesto se valora inicialmente *in vitro* usando un formato de alto rendimiento en placas de 96 pocillos (Whatman) que implica la incubación con microsomas hepáticos humanos (HLM). Se usó verapamilo, adquirido a Sigma-Aldrich, como patrón de referencia en el ensayo. Los HLM se adquirieron a Xeno Tech (20 mg/ml en solución de sacarosa 250 mM). Se preparó previamente una solución madre 100 mM de tampón de fosfato de potasio combinando 80 ml de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1 M y 20 ml de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M en 900 ml de agua (pH ajustado a 7,4 usando HCl diluido) y se almacenó a temperatura ambiente. El K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O y el KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> se obtuvieron de Sigma Aldrich y las soluciones del sistema de regeneración de NADPH A y B de Gentest. La solución de parada utilizada para detener la reacción es una mezcla preparada previamente de acetonitrilo y DMSO (80:20) almacenada a 4 °C. Todos los disolventes usados son de grado HPLC y el agua utilizada durante la preparación de la solución madre y durante el análisis de CL-EM se desioniza usando un sistema Milli-Q.

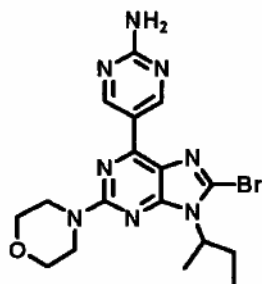
Se diluyó 200 veces 2,5  $\mu$ l de una solución madre 10 mM del compuesto de prueba en DMSO mezclando 500  $\mu$ l de un tampón de fosfato de potasio 50 mM (pH 7,4, preparado por dilución de la solución tampón madre 100 mM con agua) para dar 500  $\mu$ l de una solución 50  $\mu$ M. Después se añadieron 8  $\mu$ l de la mezcla del compuesto a 72  $\mu$ l de una mezcla de incubación preparada con anterioridad compuesta por agua (2250  $\mu$ l), tampón de fosfato de potasio 100 mM (2900  $\mu$ l), solución del sistema de regeneración de NADPH B (58  $\mu$ l), solución del sistema de regeneración de NADPH A (290  $\mu$ l) y HLM (250  $\mu$ l). Seguidamente, la mezcla de reacción resultante (concentración final del producto 5 mM) se incubó a 37 °C en una incubadora B. Braun Certomat H, tras lo cual se aplica una alícuota de 50  $\mu$ l a un pocillo de una placa separada que contiene 100  $\mu$ l de solución de parada. Después de la centrifugación a 4 °C durante 15 minutos a 2000 rpm, se transfirieron 100  $\mu$ l de la muestra del sobrenadante resultante a una placa de CL-EM para su análisis. Cada compuesto de prueba se muestreó varias veces y se incubó durante una serie de puntos de tiempo (5, 15, 30, 45 y 60 minutos). Se determinó la concentración del compuesto restante por CL-EM (ABI Qtrap 3200) y comparación a una solución de referencia de la concentración conocida. Seguidamente, la estabilidad se expresa como semivida en minutos ( $t_{1/2}$ ).

Ensayo de solubilidad de alto rendimiento

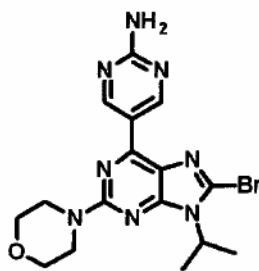
Se determinó la solubilidad del compuesto en un método de perfil de solubilidad cinética de alto rendimiento usando un formato de 96 pocillos. Se valoró la solubilidad del compuesto usando un espectrofotómetro de microplaca UV/visible (Molecular Devices SpectraMax Plus384). Se usaron Vorinostat (SAHA) y nicardipina adquiridos a Sigma como patrones de referencia.

Los compuestos en DMSO se diluyeron con tampón de fosfato (Sigma) hasta una concentración final de 250  $\mu$ M (5  $\mu$ l de una solución madre 10 mM en 195  $\mu$ l de tampón de fosfato, pH 7) y se mezclaron completamente. La mezcla se agita a continuación a 600 rpm durante 1,5 h y se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 h. La placa se centrifuga a 1500 g durante 15 min. El sobrenadante resultante (80  $\mu$ l) se transfiere a la placa de análisis UV y se diluye con DMSO (20  $\mu$ l). Las muestras se cuantificaron usando soluciones madre de calibración del compuesto respectivo preparadas en tampón de fosfato/DMSO (80:20).

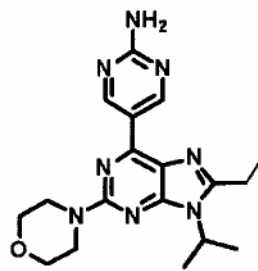
Los compuestos analizados fueron los siguientes:



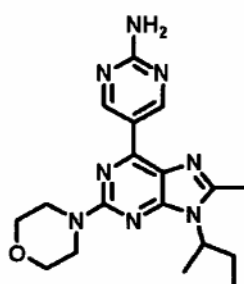
Compuesto A



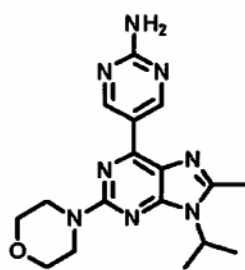
Compuesto B



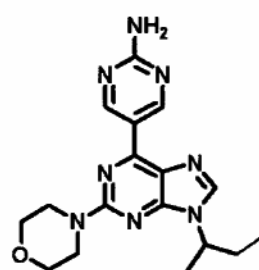
Compuesto C



Compuesto D



Compuesto de la invención



Compuesto E

Los resultados de las pruebas biológicas se resumen en la tabla 1.

5

Tabla 1

|                      | Comp A     | Comp B     | Comp C       | Comp D       | Comp E     | Comp de la invención |
|----------------------|------------|------------|--------------|--------------|------------|----------------------|
| mTOR                 | 21 nM      | 16 nM      | 27 nM        | 40 nM        | 122 nM     | 36 nM                |
| PI3K                 | 43 nM      | 17 nM      | 16 nM        | 15 nM        | 18 nM      | 11 nM                |
| Solubilidad          | 44 $\mu$ M | 18 $\mu$ M | >250 $\mu$ M | >250 $\mu$ M | 35 $\mu$ M | 178 $\mu$ M          |
| T <sub>1/2</sub> HLM | >60 min    | >60 min    | 36 min       | 26 min       | >60 min    | >60 min              |

Como se puede ver, si bien todos los compuestos tenían algún grado de actividad, el compuesto de la invención tenía actividad contra ambas enzimas de interés comparable a la actividad de todos los compuestos de comparación, excepto el compuesto E, que tenía una actividad significativamente menor contra mTOR. Todos los compuestos fueron candidatos potenciales a fármacos, aunque el compuesto E fue algo menos activo contra mTOR.

10

Sin embargo, no todos los compuestos probados muestran características de solubilidad aceptables. Por ejemplo, los resultados de baja solubilidad para los compuestos A, B y E significan que estos compuestos no serían buenos candidatos a fármacos. Sus bajas solubilidades dificultan su formulación eficazmente en vehículos fisiológicamente aceptables, reduciendo así la probabilidad de que pudiesen tener buenas farmacocinéticas orales en humanos. Por el contrario, la solubilidad de los compuestos C, D y el compuesto de la invención fueron aceptables para compuestos candidatos a fármacos.

15

20

Con relación a la estabilidad metabólica *in vitro*, sin embargo, los resultados fueron significativamente diferentes. En estas pruebas, los compuestos A, B, E y el compuesto de la invención tuvieron una estabilidad aceptable en estudios en microsomas hepáticos humanos. Eso sugiere que si estos compuestos se pudieran administrar con éxito, entonces podrían ser suficientemente estables para lograr el efecto fisiológico deseado en el paciente. Además de los compuestos que muestran buena solubilidad y buena actividad inhibidora de mTOR/PI3K (C, D y el compuesto de la invención), el único con estabilidad metabólica aceptable es el compuesto de la invención.

25

Todos los compuestos A-E y el compuesto de la invención muestran buena actividad en estos ensayos, pero el compuesto de la invención es uno de los más fuertes, debido a su combinación de potente actividad de inhibición diana, buena solubilidad acuosa y buena estabilidad metabólica.

30

En resumen, los resultados biológicos logrados por los compuestos analizados en los estudios biológicos llevados a cabo anteriormente sugieren que, a pesar de la similitud aparentemente cercana del compuesto de la invención con una serie de los compuestos de prueba de comparación, el compuesto de la invención es el único que demuestra la combinación requerida de actividad, suficiente solubilidad acuosa y estabilidad metabólica como para sugerir que el compuesto tiene aplicación como componente farmacológico. Así pues, estos estudios demuestran la superioridad de este compuesto como candidato a fármaco.

#### Ejemplo 3 Ensayos de biomarcadores de eficacia basados en células (pp70-S6KT389, pAktS473)

- 10 Para demostrar adicionalmente la eficacia del compuesto de la invención, se llevaron a cabo dos ensayos de biomarcadores basados en células con el compuesto de la invención. La metodología fue la siguiente:

Kit p-Akt (Ser 473) 384 AlphaScreen® SureFire (TGR, N.º de ref.: TGRAS500),

- 15 El kit fosfo-p70 S6 cinasa (Thr 389) 384 AlphaScreen® SureFire (TGR, N.º de ref.: TGR70S500) y Proxiplate-384 Plus (Perkin Elmer, N.º de ref.: 6008280) se adquirieron a Perkin Elmer. La estirpe celular de carcinoma prostático humano (PC-3) se adquirió a ATCC. Todos los productos químicos, a menos que se indique lo contrario, se adquirieron a Sigma-Aldrich.

- 20 El día 1, se sembraron 200 µl de una solución celular de 2 X 10<sup>5</sup> células/ml de células PC3 en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Los compuestos se añadieron 24 h después de la siembra se analizaron típicamente en un intervalo comprendido entre 10 µM y 4,6 nM, en diluciones de 8 etapas, por triplicado. La concentración final de DMSO durante la etapa de incubación de 4 h a 37 °C fue del 0,1 %. Después de la etapa de incubación, se retiró el sobrenadante, las células se lisaron con tampón de lisis 1X (incluido en el kit AlphaScreen) y se agitaron suavemente durante 10 min. Se añadieron 4 ml de los lisados y 5 ml de tampón de reacción más la mezcla de tampón de activación que contiene esferas aceptoras AlphaScreen en cada uno de 384 pocillos (proporción de tampón de reacción: tampón de activación: esferas aceptoras 40:10:1), y se agitó suavemente durante 2 h (temperatura ambiente, protegido de la luz). Se añadieron 2 µl de tampón de dilución que contenían esferas donadoras AlphaScreen® (la proporción de tampón de dilución: esferas donadoras es de 20:1) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos, se colocaron en un agitador de placas durante 1-2 minutos y se incubó a temperatura ambiente durante la noche.

- 35 Se usó un lector de placas BMG Pherostar para leer la placa de 384 pocillos usando los ajustes estándar de AlphaScreen (modo de medición: Alphascreeen; modo de lectura: punto final; modo óptico: AlphaScreen 680 570; retardo de posición: 0,10 s; Tiempo de excitación: 0,30 s; Inicio de la integración: 0,34 s; Tiempo de integración: 0 30 s; Ganancia: 3000).

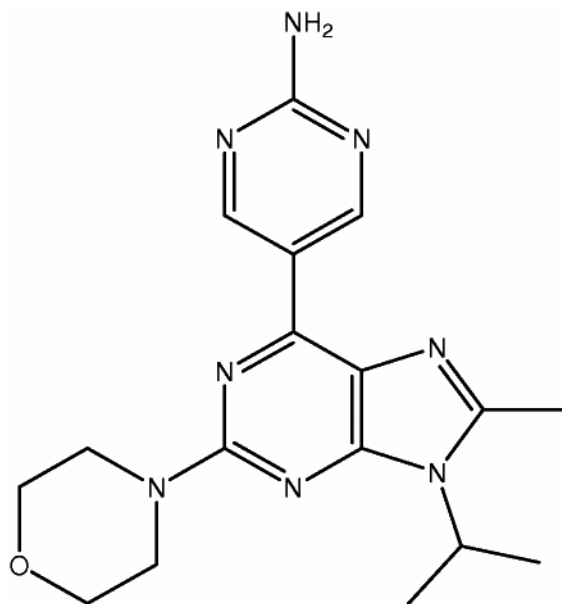
- 40 La CI<sub>50</sub> se define como la concentración molar de un compuesto que produce el 50 % de la máxima inhibición posible de la actividad de la enzima cinasa por este compuesto. Se observó que la CI<sub>50</sub> de 5-(9-isopropil-8-metil-2-morfolin-4-il-9H-purin-6-il)-pirimidin-2-ilamina para la inhibición de la fosforilación de p70-S6KT389 y pAktS473 fue de 24 nM y 9 nM, respectivamente.

Los resultados de los biomarcadores demuestran la eficacia del compuesto de la invención en la inhibición de la actividad de las enzimas cinasas.



## REIVINDICACIONES

1. 1. Un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un método para inhibir una proteína cinasa *in vitro*, en el que la proteína cinasa se selecciona entre el grupo compuesto por una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma, en donde el método incluye exponer la proteína cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y/o cofactor(es) de la misma a una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual la proteína cinasa es una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma, en donde la proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma es una proteína mTOR cinasa o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la proteína serina/treonina cinasa se selecciona entre el grupo compuesto por mTORC1 o un fragmento o un complejo de la misma y mTORC2 o un fragmento o un complejo de la misma.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para inhibir una o más proteínas cinasas *in vitro* seleccionadas entre el grupo compuesto por una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma y una PI3 cinasa o un fragmento o un complejo de la misma.

7. Un uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la proteína cinasa es una proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma, en el que la proteína serina/treonina cinasa o un fragmento o un complejo de la misma es una proteína mTOR cinasa o un fragmento de la misma, o un complejo de la misma.

8. Un uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que la proteína serina/treonina cinasa se selecciona entre el grupo compuesto por mTORC1 o un fragmento o un complejo de la misma y mTORC2 o un fragmento o un complejo de la misma.

9. Un uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la proteína cinasa es una PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma, en el que la PI3 cinasa o un fragmento de la misma o un complejo de la misma es una PI3K de clase I o un fragmento de la misma o un complejo de la misma.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una dolencia seleccionada entre

el grupo compuesto por cáncer, una dolencia precancerígena, hiperplasia, una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad acompañada de una neovascularización excesiva en un animal.

11. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la dolencia es cáncer.

12. Un compuesto para un uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer hematológico, tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia aguda de linfocitos T, síndromes melodisplásicos, trastorno de células del plasma, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma y dolencias hiperproliferativas tales como psoriasis y restenosis; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de vulva y vaginal, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo, tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer hepático, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias, tal como cáncer de próstata, cáncer renal; cáncer de vejiga urinaria, cáncer uretral, cáncer de pene; cáncer de piel, tal como melanoma; tumor cerebral, tal como glioblastoma, neuroblastoma, ependinoma, gliomas del tronco cerebral, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello, tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de laringe; cáncer de las vías respiratorias, tal como carcinoma de pulmón (CPNM y CPM), mesotelioma; enfermedad ocular, tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas, tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelético; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide.

13. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la dolencia es una dolencia precancerígena o hiperplasia, o en donde la dolencia es una enfermedad autoinmune o inflamatoria o una enfermedad acompañada de una neovascularización excesiva.

14. Un compuesto para un uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la dolencia se selecciona entre el grupo compuesto por poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia de cuello de útero, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis solar y actínica, queratosis seborreica y queratoacantoma.

15. Un compuesto para un uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la dolencia se selecciona entre el grupo compuesto por las siguientes: encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, agamaglobulinemia, agranulocitosis, asma alérgica, encefalomiелitis alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, alopecia senil, aneritroplasia, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, síndrome de aortitis, anemia aplásica, dermatitis atópica, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, enfermedad de Balo, enfermedad de Basedow, enfermedad de Behcet, asma bronquial, síndrome de Castleman, enfermedad celiaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Cogans, córnea cónica, leucoma cónico, miocarditis Coxsackie, enfermedad de CREST, enfermedad de Crohn, eosinofilia cutánea, linfoma cutáneo de linfocitos T, dermatitis de eritema multiforme, dermatomiositis, retinopatía diabética, síndrome de Dressler, distrofia epitelial corneal, dermatitis eccematosa, endometriosis, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, epidermolísis bulosa, síndrome de Evans, alveolitis fibrosa, penfigoide gestacional, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, síndrome de Guillian-Barre, enfermedad de Hashimoto, síndrome urético hemolítico, queratitis herpética, ictiosis vulgar, neumonía intersticial idiopática, trombocitopenia púrpura idiopática, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Kawasaki, queratitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Lambert-Eaton, leucoderma vulgar, liquen plano, liquen escleroso, enfermedad de Lyme, dermatosis ampollar IgA lineal, degeneración macular, anemia megaloblástica, enfermedad de Meniere, úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, miositis múltiple, esclerosis múltiple, miastenia gravis, enterocolitis necronizante, neuromielitis óptica, penfigoide ocular, síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia, tiroiditis de Ord, hemoglobinuria nocturna paroxismal, síndrome de Parsonnage-Turner, penfigoide, periodontitis, anemia perniciosa, alergias al polen, síndrome autoinmune poliglandular, uveítis posterior, cirrosis biliar primaria, proctitis, colitis pseudomembranosa, psoriasis, enfisema pulmonar, pioderma, síndrome de Reiter, enfermedad reversible obstructiva de las vías respiratorias, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleritis, síndrome de Sezary, síndrome de Sjogren, endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, síndrome de Tolosa-Hunt, diabetes mellitus de tipo I, colitis ulcerativa, urticaria, conjuntivitis vernal, vitíligo, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y granulomatosis de Wegener.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto.

17. Un compuesto para un uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer hematológico, tal como trastornos mieloproliferativos (mielofibrosis idiopática, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloide crónica), metaplasia mieloide, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de linfocitos B, leucemia aguda de linfocitos T, síndromes melodisplásicos, trastorno de células del plasma, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, linfoma; cáncer ginecológico tal como carcinoma de mama, cáncer de ovario, cáncer de

- 5      cuello de útero, cáncer de vulva y vaginal, hiperplasia endometrial; cáncer del tubo digestivo, tal como carcinoma colorrectal, pólipos, cáncer hepático, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de vesícula biliar; cáncer de las vías urinarias, tal como cáncer de próstata, cáncer renal; cáncer de vejiga urinaria, cáncer uretral, cáncer de pene; cáncer de piel, tal como melanoma; tumor cerebral, tal como glioblastoma, neuroblastoma, astrocitoma, ependinoma, gliomas del tronco cerebral, meduloblastoma, meningiomas, astrocitoma, oligodendroglioma; cáncer de cabeza y cuello, tal como carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de laringe; cáncer de las vías respiratorias, tal como carcinoma de pulmón (CPNM y CPM), mesotelioma; enfermedad ocular, tal como retinoblastoma; enfermedades musculoesqueléticas, tales como osteosarcoma, neoplasia musculoesquelético; carcinoma de células escamosas y tumor fibroide.