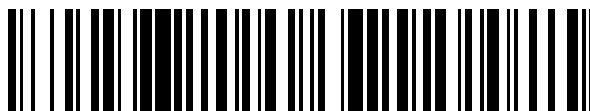


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 656**

51 Int. Cl.:

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: **11.09.2009 E 09778466 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2344164**

54 Título: **Uso de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolinas sustituidas para el tratamiento de mieloma**

30 Prioridad:

24.09.2008 EP 08164988

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

LIU, NINGSHU

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 546 656 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

Uso de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolinas sustituidas para el tratamiento de mieloma

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina de acuerdo con la reivindicación 1 y de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de mieloma múltiple, que también se conoce como mieloma, mieloma de células plasmáticas o como la enfermedad de Kahler (según Otto Kahler), y que es un tipo de cáncer de células plasmáticas en la médula ósea que producen anticuerpos, como un agente único o en combinación con uno o más de otros ingredientes activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 En la última década, el concepto de desarrollo de medicamentos contra el cáncer que fijan como objetivo las proteínas quinasas anormalmente activas ha conducido a un cierto número de éxitos. Además de las acciones de las proteínas quinasas, quinasas de lípidos también juegan un papel importante en la generación de segundos mensajeros reguladores críticos. La familia PI3K de lípido quinasas genera 3'-fosfoinositidos que se unen a y activan una diversidad de dianas celulares, iniciando una amplia gama de cascadas de transducción de señales (Vanhaesebroeck *et al.*, 2001; Toker, 2002; Pendaries *et al.*, 2003; Downes *et al.*, 2005). En última instancia, estas cascadas inducen cambios en múltiples procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación, el tráfico de vesículas, la migración y la quimiotaxis.

15 PI3Ks se pueden dividir en tres clases distintas, basándose en las diferencias tanto en la estructura como en la preferencia de sustrato. Mientras que los miembros de la familia de PI3Ks de Clase II han sido implicados en la regulación del crecimiento tumoral (Brown y Shepard, 2001; Traer *et al.*, 2006), la mayor parte de la investigación se ha centrado en las enzimas de Clase I y su papel en el cáncer (Vivanco y Sawyers, 2002; Workman, 2004; Chen *et al.*, 2005; Hennessey *et al.*, 2005; Stauffer *et al.*, 2005; Stephens *et al.*, 2005; Cully *et al.*, 2006).

20 Las PI3Ks de Clase I se han dividido tradicionalmente en dos sub-clases distintas sobre la base de diferencias en la composición de las subunidades de las proteínas. Las PI3Ks de Clase I_A están compuestas de una subunidad catalítica p110 catalítica (p110 α , β o γ) heterodimerizada con un miembro de la familia de la subunidad reguladora p85. En contraposición, la subunidad catalítica de PI3K de Clase I_B (p110 γ) se heterodimeriza con una subunidad reguladora p101 distinta (revisado por Vanhaesebroeck y Waterfield, 1999; Funaki *et al.*, 2000; Katso *et al.*, 2001). La región C-terminal de estas proteínas contiene un dominio catalítico que posee una homología distante para proteínas quinasas. La estructura de PI3K γ es similar a p110s de Clase I_A, pero carece del sitio de unión p85 N-terminal (Domin y Waterfield, 1997). Aunque similar en la estructura general, la homología entre subunidades p110 catalíticas es de baja a moderada. La homología más alta entre las isoformas de PI3K está en el bolsillo de quinasa del dominio quinasa.

25 Las isoformas PI3K de Clase I se asocian con tirosina quinasas activadas receptor (RTKs) (incluyendo PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-KIT, CSF-R y Met), receptores de citoquinas, GPCRs, integrinas, o con proteínas adaptadoras de tirosina fosforiladas (tales como Grb2, Cbl, IRS-1 o Gab1), a través de sus subunidades p85 reguladoras resulta en la estimulación de la actividad de lípido quinasa. La activación de la actividad de lípido quinasa de las isoformas p110 β y p110 γ ha demostrado que se produce en respuesta a la unión a las formas activadas del oncogen ras (Kodaki *et al.*, 1994). De hecho, la actividad oncogénica de estas isoformas puede requerir la unión a ras (Kang *et al.*, 2006). En contraposición, las isoformas p110 α y p110 δ exhiben actividad oncogénica independiente de la unión a ras, a través de la activación constitutiva de Akt.

30 Las PI3Ks de Clase I catalizan la conversión de PI(4,5)P₂ [PIP₂] para PI(3,4,5)P₃[PIP₃]. La producción de PIP₃ por parte de PI3K afecta a múltiples procesos de señalización que regulan y coordinan los puntos finales biológicos de la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación y la migración celular. PIP₃ está obligado por proteínas que contienen el dominio con homología a Pleckstrina (PH) incluyendo la quinasa fosfoinositida-dependiente, PDK1 y el producto de proto-oncogén Akt, localizando estas proteínas en regiones de la transducción de señales activas y también contribuye directamente en su activación (Klippel *et al.*, 1997; Fleming *et al.*, 2000; Itoh y Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Esta co-localización de PDK1 con Akt facilita la fosforilación y activación de Akt. La fosforilación carboxi-terminal de Akt en Ser⁴⁷³ fomenta la fosforilación de Thr³⁰⁸ en el bucle de activación de Akt (Chan y Tsichlis, 2001; Hodgekinson *et al.*, 2002; Scheid *et al.*, 2002; Hresko *et al.*, 2003). Una vez activo, Akt se fosforila y regula múltiples quinasas reguladoras de las vías que influyen directamente en el progreso del ciclo celular y la supervivencia celular.

Muchos de los efectos de la activación de Akt están mediados a través de su regulación negativa de vías que impactan sobre la supervivencia celular y que se disregulan comúnmente en el cáncer. Akt fomenta la supervivencia de células tumorales mediante la regulación de componentes de la maquinaria apoptótica y del ciclo celular. Akt es una de varias quinasas que fosforilan e inactivan proteínas BAD pro-apoptóticas (del Paso *et al.*, 1997; Pastorino *et al.*, 1999). Akt también puede fomentar la supervivencia celular a través de bloqueo de la activación de caspasa dependiente de citocromo C, mediante la fosforilación de caspasa 9 en Ser¹⁹⁶ (Cardone *et al.*, 1998).

Akt impacta en la transcripción de genes en varios niveles. La fosforilación mediada por Akt de la ubiquitina ligasa MDM2 E3 en Ser¹⁶⁶ y Ser¹⁸⁶ facilita la importación nuclear de MDM2 y la formación y la activación del complejo de ubiquitina ligasa. MDM2 nuclear fija como objetivo el supresor de tumores p53 para la degradación, un proceso que puede ser bloqueado por LY294002 (Yap *et al.*, 2000; Ogarawa *et al.*, 2002). La regulación negativa de p53 por parte de MDM2 impacta negativamente sobre la transcripción de genes pro-apoptóticos regulada por p53 (p. ej., Bax, Fas, PUMA y DR5), el inhibidor del ciclo celular, p21^{Cip1} y el supresor de tumores PTEN (Momand *et al.*, 2000; Hupp *et al.*, 2000; Mayo *et al.*, 2002; Su *et al.*, 2003). De manera similar, la fosforilación mediada por Akt de los factores de la transcripción Forkhead FKHR, FKHL y AFX (Kops *et al.*, 1999; Tang *et al.*, 1999) facilita su unión a las proteínas 14-3-3 y la exportación desde el núcleo celular al citosol (Brunet *et al.*, 1999). Esta inactivación funcional de la actividad Forkhead también impacta sobre la transcripción pro-apoptótica y pro-angiogénica de genes que incluyen la transcripción del ligando Fas (Ciechomska *et al.*, 2003) Bim, un miembro de la familia Bcl-2 pro-apoptótica (Dijkers *et al.*, 2000) y el antagonista de angiopoyetina-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly *et al.*, 2004). Factores de transcripción forkhead regulan la expresión del inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (Cdk) p27^{Kip1}. De hecho, los inhibidores de PI3K han demostrado inducir la expresión de p27^{Kip1}, dando como resultado la inhibición de Cdk1, la detención del ciclo celular y la apoptosis (Dijkers *et al.*, 2000). También se reseña que Akt fosforila p21^{Cip1} en Thr¹⁴⁵ y p27^{Kip1} en Thr¹⁵⁷, facilitando su asociación con proteínas 14-3-3, lo que resulta en la exportación nuclear y la retención citoplasmática, impidiendo su inhibición de Cdks nucleares (Zhou *et al.*, 2001; Motti *et al.*, 2004; Sekimoto *et al.*, 2004). Además de estos efectos, Akt fosforila IKK (Romashkova y Makarov, 1999), conduciendo a la fosforilación y degradación de IκB y la translocación nuclear subsiguiente de NFκB, resultando en la expresión de genes de supervivencia tales como IAP y Bcl-X_L.

La vía PI3K/Akt también está ligada también a la supresión de la apoptosis a través de las MAP quinasas JNK y p38^{MAPK} que están asociadas con la inducción de la apoptosis. Akt se postula para suprimir la señalización de JNK y p38^{MAPK} a través de la fosforilación y la inhibición de dos quinasas reguladoras JNK/p38, la quinasa 1 reguladora de la señal de la apoptosis (ASK1) (Kim *et al.*, 2001; Liao y Hung, 2003; Yuan *et al.*, 2003) y la quinasa 3 de linaje mixto (MLK3) (López-Illasaca *et al.*, 1997; Barthwal *et al.*, 2003; Figueroa *et al.*, 2003;). La inducción de la actividad de p38^{MAPK} se observa en tumores tratados con agentes citotóxicos y se requiere para aquellos agentes para inducir la muerte de las células (revisado por Olson y Hallahan, 2004). Por lo tanto, los inhibidores de la vía de PI3K pueden fomentar las actividades de fármacos citotóxicos co-administrados.

Una función adicional para la señalización de PI3K/Akt implica la regulación del progreso del ciclo celular a través de la modulación de la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3). La actividad de GSK3 es elevada en las células quiescentes, en donde fosforila ciclina D₁ en Ser²⁸⁶, fijando como objetivo a la proteína para la ubiquitinación y la degradación (Diehl *et al.*, 1998) y bloqueando la entrada en la fase S. Akt inhibe la actividad de GSK3 través de la fosforilación en Ser⁹ (Cross *et al.*, 1995). Esto da como resultado la elevación de los niveles de ciclina D₁ que fomenta el progreso del ciclo celular. La inhibición de la actividad de GSK3 también impacta sobre la proliferación celular a través de la activación de la vía de señalización de wnt/beta-catenina (Abbosh y Nephew, 2005; Naito *et al.*, 2005; Wilker *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2006; Segrelles *et al.*, 2006). La fosforilación de GSK3 mediada por Akt resulta en la estabilización y la localización nuclear de la proteína beta-catenina, que a su vez conduce a una expresión incrementada de c-myc y ciclina D1, objetivos de la vía de beta-catenina/Tcf.

Aunque la señalización de PI3K es utilizada por muchas de las redes de transducción de señales asociadas con supresores tanto de oncogenes como de tumores, y su actividad PI3K se ha relacionado directamente con el cáncer. La sobre-expresión de las dos isoformas p110α y p110β se ha observado en tumores de vejiga y de colon y en líneas celulares, y la sobre-expresión se correlaciona generalmente con una actividad incrementada de PI3K (Bénistant *et al.*, 2000). La sobre-expresión de p110α también ha sido reseñada en tumores de ovario y cervicales y en líneas de células tumorales, así como en carcinomas de pulmón de células escamosas. La sobre-expresión de p110α en líneas tumorales cervicales y de ovario se asocia con una actividad incrementada de PI3K (Shayesteh *et al.*, 1999; Ma *et al.*, 2000). La actividad de PI3K elevada se ha observado en carcinomas colorrectales (Phillips *et al.*, 1998) y se ha observado una expresión incrementada en los carcinomas de mama (Gershtein *et al.*, 1999).

En los últimos años, las mutaciones somáticas en el gen que codifica p110α (PIK3CA) se han identificado en numerosos tipos de cáncer. Los datos recogidos hasta la fecha sugieren que PIK3CA está mutado en aproximadamente el 32% de los cánceres colorrectales (Samuels *et al.*, 2004; Ikenoue *et al.*, 2005), el 18-40% de cánceres de mama (Bachman *et al.*, 2004; Campbell *et al.*, 2004; Levine *et al.*, 2005; Saal *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2005), el 27% de los glioblastomas (Samuels *et al.*, 2004; Hartmann *et al.*, 2005; Gallia *et al.*, 2006), el 25% de los

cánceres gástricos (Byun *et al.*, 2003; Samuels *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2005), el 36% de los carcinomas hepatocelulares (Lee *et al.*, 2005), el 4-12% de los cánceres de ovario (Levine *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2005), el 4% de los cánceres de pulmón (Samuels *et al.*, 2004; Whyte y Holbeck, 2006) y hasta el 40% de los cánceres endometriales (Oda *et al.*, 2005). Mutaciones de PIK3CA han sido reseñadas asimismo en tumores oligodendroma, astrocitoma, meduloblastoma y del tiroides (Broderick *et al.*, 2004; Garcia-Rostan *et al.*, 2005). En base a la alta frecuencia observada de mutación, PIK3CA es uno de los dos genes mutados con mayor frecuencia asociados con el cáncer, siendo el otro K-ras. Más del 80% de las mutaciones de PIK3CA se agrupan en dos regiones de la proteína, los dominios helicoidal (E545K) y catalítico (H1047R). Estudios de análisis bioquímicos y de expresión de proteínas han demostrado que ambas mutaciones conducen a una actividad catalítica incrementada de p110 α constitutiva y son, de hecho, oncogénicas (Bader *et al.*, 2006; Kang *et al.*, 2005; Samuels *et al.*, 2005; Samuels y Ericson, 2006). Recientemente, se ha reseñado que fibroblastos de embrión de ratón inactivados en PIK3CA son deficientes en la señalización aguas abajo de diversos receptores de factores de crecimiento (IGF-1, insulina, PDGF, EGF), y son resistentes a la transformación por una diversidad de RTK oncogénicos (IGFR, EGFR de tipo salvaje y mutantes de activación somática de EGFR, Her2/Neu) (Zhao *et al.*, 2006).

Estudios funcionales de PI3K *in vivo* han demostrado que la regulación negativa mediada por siRNA de p110 β inhibe tanto la fosforilación de Akt como el crecimiento del tumor de células HeLa en ratones inmunológicamente deficientes (Czauderna *et al.*, 2003). En experimentos similares, la regulación negativa mediada por siRNA de p110 β también ha demostrado inhibir el crecimiento de células de glioma malignas *in vitro* e *in vivo* (Pu *et al.*, 2006). La inhibición de la función de PI3K por subunidades reguladoras p85 dominante-negativas puede bloquear la mitogénesis y la transformación celular (Huang *et al.*, 1996; Rahimi *et al.*, 1996). Varias mutaciones somáticas en los genes que codifican las subunidades reguladoras p85 α y p85 β de PI3K que resultan en una actividad lípido quinasa elevada se han identificado asimismo en un cierto número de células cancerosas (Janssen *et al.*, 1998; Jimenez *et al.*, 1998; Philp *et al.*, 2001; Jucker *et al.*, 2002; Shekar *et al.*, 2005). Los anticuerpos neutralizantes de PI3K también bloquean la mitogénesis y pueden inducir la apoptosis *in vitro* (Roche *et al.*, 1994; Roche *et al.*, 1998; Bénistant *et al.*, 2000). Estudios de la prueba de principios *in vivo* utilizando los inhibidores LY294002 de PI3K y wortmanina demuestran que la inhibición de la señalización de PI3K ralentiza el crecimiento del tumor *in vivo* (Powis *et al.*, 1994; Shultz *et al.*, 1995; Semba *et al.*, 2002; Ihle *et al.*, 2004).

La sobre-expresión de la actividad de PI3K de Clase I, o la estimulación de sus actividades de lípido quinasa, se asocia con la resistencia tanto a enfoques quimioterapéuticos fijados como objetivo (tales como imatinib y tratsuzumab) como citotóxicos, así como la terapia de radiación (West *et al.*, 2002; Gupta *et al.*, 2003; Osaki *et al.*, 2004; Nagata *et al.*, 2004; Gottschalk *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2005). La activación de PI3K también ha demostrado conducir a la expresión de la proteína-1 resistente a múltiples fármacos (MRP-1) en células de cáncer de próstata y la subsiguiente inducción de la resistencia a la quimioterapia (Lee *et al.*, 2004).

La importancia de la señalización de PI3K en la tumorigénesis es subrayada adicionalmente por el hallazgo de que el supresor de tumores PTEN, una PI(3)P fosfatasa, se encuentra entre los genes más comúnmente inactivados en los cánceres humanos (Li *et al.*, 1997; Steck *et al.*, 1997; Ali *et al.*, 1999; Ishii *et al.*, 1999). PTEN desfosforila PI(3,4,5)P₃ a PI(4,5)P₂ antagonizando con ello la señalización PI3K-dependiente. Células que contienen PTEN funcionalmente inactivo tienen niveles elevados de PIP₃, altos niveles de actividad de la señalización de PI3K (Haas-Kogan *et al.*, 1998; Myers *et al.*, 1998; Taylor *et al.*, 2000), un potencial proliferativo incrementado y una sensibilidad disminuida a los estímulos pro-apoptóticos (Stambolic *et al.*, 1998). La reconstitución de un PTEN funcional suprime la señalización de PI3K, inhibe el crecimiento celular y re-sensibiliza a las células a los estímulos pro-apoptóticos (Taylor *et al.*, 2000) (Myers *et al.*, 1998; Zhao *et al.*, 2004). De manera similar, la restauración de la función PTEN en los tumores que carecen de PTEN funcional inhibe el crecimiento del tumor *in vivo* (Stahl *et al.*, 2003; Su *et al.*, 2003; Tanaka y Grossman, 2003) y sensibiliza a las células a agentes citotóxicos (Tanaka y Grossman, 2003).

La familia de PI3Ks de Clase I desempeña claramente un papel importante en la regulación de múltiples vías de transducción de señales que fomentan la supervivencia de las células y la proliferación celular, y la activación de su actividad lípido quinasa contribuye significativamente al desarrollo de tumores malignos humanos. Además, la inhibición de PI3K puede potencialmente eludir los mecanismos celulares que subyacen a la resistencia a los agentes quimioterapéuticos. Un potente inhibidor de las actividades de PI3K de Clase I tendría, por lo tanto, el potencial no sólo de inhibir el crecimiento del tumor, sino también de sensibilizar las células tumorales a los estímulos pro-apoptóticos *in vivo*.

Vías de transducción de señales que se originan desde los receptores quimioatrayentes son considerados como objetivos importantes en el control de la motilidad de leucocitos en enfermedades inflamatorias. El tráfico de leucocitos se controla por factores quimioatrayentes que activan los GPCRs heterotriméricos y, con ello, desencadenan una diversidad de eventos intracelulares aguas abajo. La transducción de señales a lo largo de una de estas vías que resulta en la movilización de Ca²⁺ libre, la reorganización del cito-esqueleto y el movimiento direccional depende de segundos mensajeros derivados de lípidos producidos por la actividad de PI3K (Wymann *et al.*, 2000; Stein y Waterfield, 2000).

5 PI3K modula los niveles de cAMP basales y controla la contractilidad en las células. La investigación reciente indica que alteraciones en los niveles de cAMP basales contribuyen en la contractilidad incrementada en ratones mutantes. Esta investigación, por lo tanto, muestra que los inhibidores de PI3K proporcionarían tratamientos potenciales para la insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis, enfermedad tromboembólica y diabetes.

10 Es de esperar que los inhibidores de PI3K bloqueen la transducción de señales de GPCRs y bloqueen la activación de diversas células inmunes, dando lugar a un amplio perfil antiinflamatorio con potencial para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras, incluyendo asma, dermatitis atópica, rinitis, enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), choque séptico, enfermedades de las articulaciones, patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y la enfermedad de Graves, diabetes, cáncer, trastornos de la contractilidad del miocardio, tromboembolismo y aterosclerosis.

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia maligna hematológico más común, con 20.000 nuevos casos cada año (Jemal A, *et al.*, Cancer J. Clin, 2007, 57:43-66), y sigue siendo incurable con una supervivencia media de 3 a 5 años (Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N. Engl. J. Med., 2004, 351:1860-73).

15 Además, como el mieloma múltiple es una neoplasia maligno de células plasmáticas que se caracteriza por anomalías citogenéticas heterogéneas complejas, el micro-entorno de la médula ósea fomenta el crecimiento de células de mieloma múltiple y resistencia a las terapias convencionales.

20 Harvey *et al.*, Future Oncology, vol. 3 nº 6, diciembre de 2007, páginas 639-647, ISSN: 1744-8301 da una perspectiva general de la relevancia de la vía de PI3K/AKT como una diana terapéutica en el mieloma múltiple. Se describe que inhibidores de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) tales como wortmanina, LY29400 y SF1126 tienen una potente actividad antitumoral en el mieloma múltiple, y algunos de estos agentes están siendo actualmente sometidos a ensayos clínicos.

La presente invención, por lo tanto, proporciona compuestos para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

25 Materia objeto que no queda abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada en esta memoria.

Que la solicitante sepa, no se conoce en la técnica anterior descripción o sugerencia genérica o específica alguna de que compuestos de 2,3-dihidroimidazo [1,2-c] quinazolina sean eficaces en el tratamiento o la profilaxis de mieloma múltiple.

30 Se ha encontrado, y esto es la base de la presente invención, que compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina, tal como se describen y definen en esta memoria, muestran un efecto beneficioso en el tratamiento de mieloma múltiple.

35 Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina y de composiciones farmacéuticas que contienen este tipo de compuestos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple, que es también conocido como mieloma, mieloma de células plasmáticas o como la enfermedad de Kahler (según Otto Kahler), y que es un tipo de cáncer de células plasmáticas en la médula ósea que producen anticuerpos, como un agente único o en combinación con uno o más de otros ingredientes activos.

Descripción de la invención

40 Materia objeto que no queda abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada en esta memoria.

En una realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado de la siguiente lista para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple, como agente único o en combinación con uno o más de otros ingredientes activos:

45 N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;

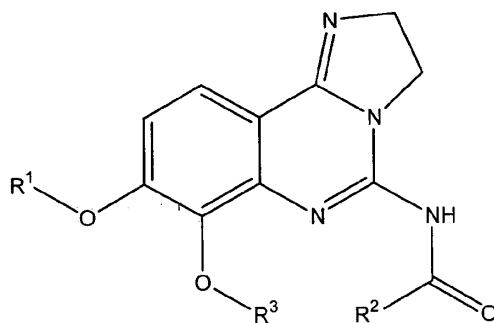
2-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-piridin-3-iletlenol;

ES 2 546 656 T3

- N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
6-(acetamido)-N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-{5-[2-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-hidroxivinil]piridin-2-il}acetamida;
2-({5-[2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il}oxi)-N,N-dimetilacetamida;
- 5 2-[7-metoxi-8-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol;
2-[8-(2-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-piridin-3-iletlenol];
ácido ({5-[2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il}oxi)acético;
ácido 4-({5-[2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il}oxi)butanoico;
({5-[2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il}oxi)acetónitrilo;
- 10 2-[7-metoxi-8-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol;
2-[7-metoxi-8-(4-morfolin-4-il-4-oxobutoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol;
5-[1-hidroxi-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)vinil]piridin-3-ol;
N-(2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-5-hidroxicotinamida;
6-(acetamido)-N-(7,9-dimetoxi-8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
- 15 N-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-5-hidroxicotinamida;
5-hidroxi-N-(7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-5-[(4-metoxibencil)oxi]nicotinamida;
N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-5-hidroxicotinamida;
5-hidroxi-N-[8-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 20 N-{8-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
N-(7-bromo-8-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
6-amino-N-(8-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
1-(1H-bencimidazol-5-il)-2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)etilenol;
2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etilenol;
- 25 N-(9-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
N-(8-bromo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-(8-bromo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
N-(8-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
N-(8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
- 30 N-[8-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

- N-(7-fluoro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
 N-(7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 N-(8-cloro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
 6-(acetamido)-N-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 5 1-(1H-bencimidazol-5-il)-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)etilenol;
 N-{5-[1-hidroxi-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)vinil]piridin-2-il}acetamida;
 6-metil-N-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 1-(1H-bencimidazol-5-il)-2-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]etilenol;
 N-(2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida;
 10 N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida;
 N-[7-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
 N-(7,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;
 N-{5-[2-(7,9-dimetoxi-8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-hidroxivinil]piridin-2-il}acetamida;
 N-{5-[2-(7-bromo-9-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-hidroxivinil]piridin-2-il}acetamida; y
 15 2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-piridin-3-iletilenol.

Otra realización de la presente invención abarca el uso de un compuesto que tiene la fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en que:

- 20 R^1 representa $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$;
 R^2 representa un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 ;
 R^3 representa alquilo o cicloalquilo;
 R^4 representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxi; y
 25 R^5 y R^5 pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo o
 alcoxialquilo, o R^5 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un
 anillo heterocíclico nitrogenado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo
 adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1
 o más grupos R^6 , o R^4 y R^5 puede tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un

anillo heterocíclico nitrogenado de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R^6 ;

5 cada aparición de R^6 puede ser el mismo o diferente y es independientemente halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, heterociclicilalquilo, alquil-OR⁷, alquil-SR⁷, alquil-N(R⁷)(R⁷), alquil-COR⁷, -CN, -COOR⁷, -CON(R⁷)(R⁷), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R⁷), o -NR⁷COR⁷, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R^8 ;

cada aparición de R^6 puede ser el mismo o diferente y es independientemente alquilo, cicloalquilalquilo o alquil-OR⁷;

10 cada aparición de R^7 y R^7 puede ser el mismo o diferente y es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclicilalquilo o heteroarilalquilo;

cada aparición de R^8 es independientemente nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclicilalquilo o heteroarilalquilo;

15 n es un número entero de 1-4 y m es un número entero de 0-4, con la condición de que cuando R^4 y R^5 se tomen junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo nitrogenado de 5-6 miembros, $n + m \leq 4$; para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

En una realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es un heteroarilo nitrogenado opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 , para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de mieloma múltiple.

20 En otra realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 y R^5 son independientemente alquilo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

25 Todavía en otra realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R^6 , para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

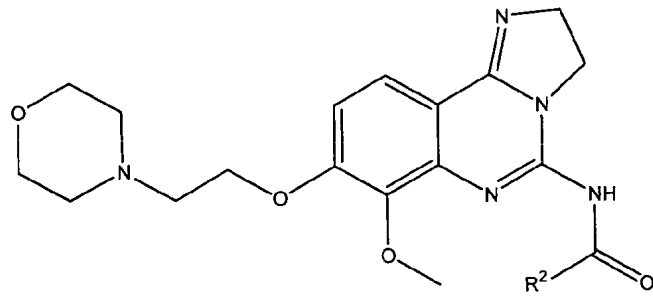
30 Todavía en otra realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es hidroxilo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

35 En otra realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 y R^5 se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R^6 , para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

Todavía en otra realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es metilo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

40 Todavía en otra realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 ; más preferiblemente piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 , para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

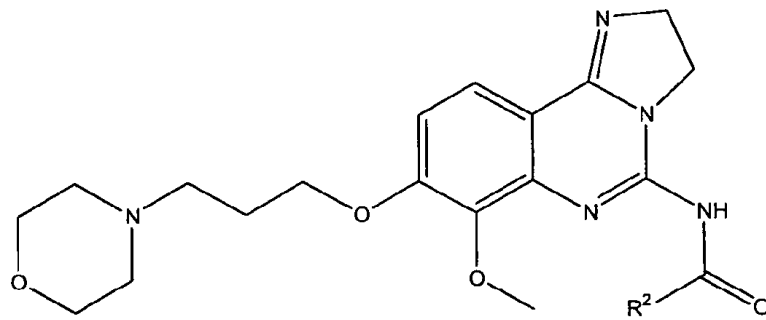
En una realización distinta, la invención abarca el uso de un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en donde R² es como se define anteriormente,
para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

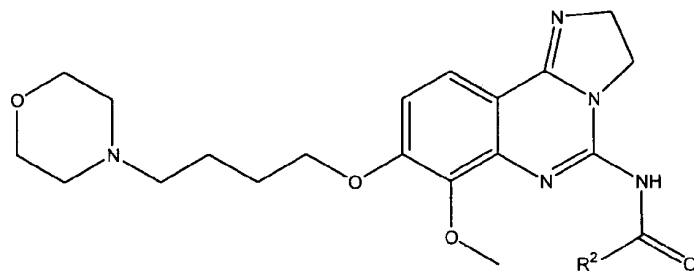
- 5 En otra forma de realización distinta, la invención abarca el uso de un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en donde R² es como se define anteriormente,
para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

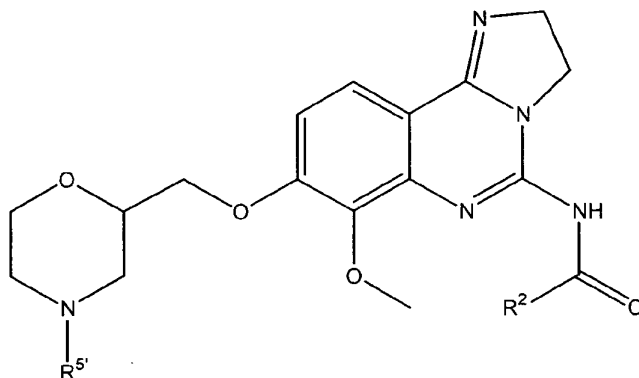
- 10 En todavía otra forma de realización distinta, la invención abarca el uso de un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en donde R^2 es como se define anteriormente,
para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

En todavía otra forma de realización distinta, la invención abarca el uso de un compuesto de la fórmula (Id):

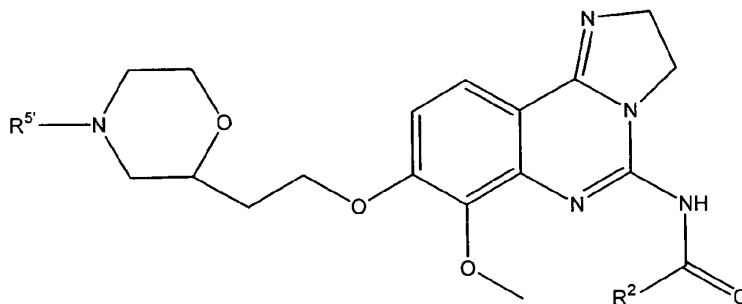


5

(Id)

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en donde R^2 y R^4 son como se define anteriormente,
para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

En todavía otra forma de realización distinta, la invención abarca el uso de un compuesto de la fórmula (Ie):



10

(Ie)

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en donde R^2 y R^4 son como se define anteriormente,
para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

15 En una realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto de fórmulas (I) - (V), en donde R^2 es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 ; más preferiblemente, en donde R^2 es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 ,
para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple .

En todavía otra realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto que tiene la fórmula:

20 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;

- N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 5 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;
2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 10 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-propilpirimidina-5-carboxamida;
- 15 N-{8-[2-(4-etilmorfolin-2-il)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida;
N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
- 20 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2-pirrolidin-1-ilet)nicotinamida;
- 25 6-(ciclopentilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 30 N-[8-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ylpropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-{7-metoxi-8-[3-(3-metilmorfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-(8-{2-[4-(ciclobutilmetil)morfolin-2-il]etoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
- 35 N-(7-metoxi-8-[2-[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-{8-[(4-etilmorfolin-2-il)metoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
N-(7-metoxi-8-[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]metoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-{7-metoxi-8-[4-metilmorfolin-2-il]metoxi}-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
- 40 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-4-carboxamida;
2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pyrimidina-4-carboxamida;
- 45 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 50 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 55 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-6-metilnicotinamida;
- 60 rel-6-acetamido-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
- 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metilnicotinamida;
2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metilpirimidina-5-carboxamida;
- 45 6-amino-5-bromo-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida;
- 50 N-[7-metoxi-8-(morfolin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida;
- 2-amino-N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 55 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-carboxamida;
- rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida; 2-[[2-(hidroxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida; N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-metoxipropil)amino]pirimidina-5-carboxamida; 2-amino-N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida; N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]pirimidina-5-carboxamida;
- 60 2-[[2-(metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida; 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;

6-amino-N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-pirrolidin-1-ilpirimidina-5-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-morfolin-4-ilpirimidina-5-carboxamida;
 hidrocloreuro de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-piperazin-1-ilnicotinamida;
 6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida hidrato;
 6-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 6-[(4-fluorobencil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 6-[(2-furilmetil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 6-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-morfolin-4-ilnicotinamida;N-{7-metoxi-8-[3-(metilamino)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 6-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(trifluorometil)nicotinamida;
 6-(isobutirilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-{7-metoxi-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(metilamino)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-[[[(metilamino)carbonil]amino]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
 6-[[[(isopropilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-pirrolidin-1-ilnicotinamida;
 6-(dimetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(2-pirrolidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;N-[7-metoxi-8-(2-piperidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 6-[[[etilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 6-fluoro-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 2-(etilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirazina-2-carboxamida;
 N-[8-(2-aminoetoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;
 N-{8-[3-(dietilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-{8-[2-(diisopropilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-{8-[2-(dietilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;

N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)pirimidina-5-
 5 carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metiltio)pirimidina-5-
 carboxamida;
 trifluoroacetato de N-[8-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-2-carboxamida; N-[7-
 metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-
 10 carboxamida;
 2-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-
 carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-3-furamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-3-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-
 15 carboxamida;
 6-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
 6-(acetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-
 20 il]nicotinamida; N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

En una realización preferida, la invención abarca el uso de un compuesto que tiene la fórmula:

N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 25 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 30 6-[[isopropilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-
 il]nicotinamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-
 35 il)nicotinamida;
 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-
 il)pirimidina-5-carboxamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida;
 40 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, para la preparación de un
 medicamento para el tratamiento o profilaxis de mieloma múltiple.

En los casos en los que exista una discrepancia entre el nombre químico y la estructura química representada, la estructura química representada tiene prioridad sobre el nombre químico dado.

45 Sin pretender estar ligado por teoría o mecanismo alguno, los compuestos de la presente invención exhiben una sorprendente actividad para la inhibición de fosfatidilinositol-3-quinasa y una estabilidad química y estructural frente a los compuestos de la técnica anterior. Se piensa que esta actividad sorprendente se basa en la estructura química de los compuestos, en particular la basicidad de los compuestos como resultado de que R¹ es amino opcionalmente sustituido con R⁵ y R^{5'}. Además, la elección apropiada de R³ y R² proporciona la actividad necesaria contra las isoformas apropiadas para permitir la actividad *in vivo*.
 50

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene exclusivamente átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula mediante un

enlace sencillo tales como, de manera ilustrativa, metilo, etilo, n-propilo 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

5 El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada o ramificada que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, p. ej., etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

10 El término "alquino" se refiere a radicales hidrocarbonilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 12 átomos de carbono (prefiriéndose los radicales que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 10 actualmente siendo preferidos los átomos de carbono), p. ej., etinilo.

El término "alcoxi" designa un grupo alquilo según se define en esta memoria unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son metoxi y etoxi.

15 El término "alcoxialquilo" designa un grupo alcoxi según se define en esta memoria unido a través de enlace de oxígeno a un grupo alquilo que luego se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que resulta en la creación de una estructura estable del resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$.

20 El término "cicloalquilo" designa un sistema de anillos monocíclico o mono no aromático de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos cíclicos o grupos espirobicíclico puenteados por grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, p. ej., espiro (4,4) non-2-ilo.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a radicales que contienen anillos cíclicos que contienen en el intervalo de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono unidos directamente a un grupo alquilo que está unido también a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que resulta en la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilmetilo.

25 El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos que tienen en el intervalo de 6 hasta 14 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo.

30 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo según se define en esta memoria, directamente unido a un grupo alquilo según se define en esta memoria que luego se une también a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que resulta en la creación de una estructura estable del resto de la molécula, p. ej., $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

35 La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados en varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de anillo puede estar parcial o totalmente saturado (es decir, heteroaromático o heteroarilo aromático). Ejemplos de radicales de anillo heterocíclico de este tipo incluyen, pero no se limitan a azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolo, imidazolilo, tetrahydroisouinonilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo oxasolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxasolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahydrofutilo, tetrahydropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo-sulfóxido, tiamorfolinil-sulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo, isocromanilo.

50 El término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico según se define en esta memoria que es aromático. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable.

El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable.

5 El término "heteroarilalquilo" se refiere al radical heteroarilo según se define en esta memoria, directamente unido a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que resulte en la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico según se define en esta memoria. El radical de anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable.

10 El término "heterocicilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico según se define en esta memoria directamente unido a alquilo grupo. El radical heterocicilalquilo puede estar unido a la estructura principal en el átomo de carbono en el grupo alquilo que resulta en la creación de una estructura estable.

El término "carbonilo" se refiere a un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono de la molécula por un doble enlace.

El término "halógeno" se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo y yodo.

15 Cuando se utiliza en esta memoria la forma en plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, esto se toma para dar a entender también un compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato, o similares individual.

20 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (*R*) o (*S*), dando lugar a mezclas racémicas en el caso de un único centro asimétrico, y mezclas de diastereoisómeros en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma *cis* o *trans*. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Isómeros separados, puros o parcialmente purificados y mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de esta invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de materiales de este tipo se pueden lograr mediante técnicas estándares conocidas en la técnica.

30 La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos tal como se describe en esta memoria, tales como sales, co-precipitados, metabolitos, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos de los ejemplos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal por adición de ácidos relativamente no tóxica, inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, p. ej., sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y cloro. Los expertos en la técnica reconocerán, además, que las sales por adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de un cierto número de métodos conocidos. Alternativamente, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos de carácter ácido de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada a través una diversidad de métodos conocidos.

45 Sales representativas de los compuestos de esta invención incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos por medios bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, sales por adición de ácidos de este tipo incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, cinamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, yoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Sales de bases incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de potasio y de sodio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas tales como dicitohexilamina y N-metil-D-glucamina. Adicionalmente, grupos nitrogenados de carácter básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, o cloruros, bromuros y yoduros de butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo, o sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

Un solvato para los fines de esta invención es un complejo de un disolvente y un compuesto de la invención en el estado sólido. Solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a complejos de un compuesto de la invención con etanol o metanol. Los hidratos son una forma específica de solvato, en donde el disolvente es agua.

La síntesis de los compuestos enumerados anteriormente se describe en la Solicitud de Patente Internacional N°. PCT/EP2003/010377, publicada como WO 2004/029055 A1, y en la Solicitud de Patente Internacional N°. PCT/US2007/024985, publicada como WO 2008/070150, ambas de las cuales se incorporan en su totalidad como referencia en esta memoria.

15 **Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención**

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo. Un paciente, para los fines de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que se componen de un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un soporte farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un soporte que es relativamente no tóxico e inócua para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de modo que los efectos secundarios atribuibles a los soportes no vician los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferiblemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que se esté tratando. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con soportes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica utilizando cualesquiera formas de dosificación unitaria convencionales eficaces, incluyendo preparados de liberación inmediata, lenta y en el tiempo, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal, y similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparados sólidos o líquidos tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, masas fundidas, polvos, disoluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de envuelta de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención pueden ser comprimidos con bases convencionales para comprimidos tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución del comprimido después de la administración tales como fécula de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, acacia, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y para evitar la adherencia del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones de los comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o zinc, tintes, agentes colorantes y agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria, o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlas más aceptables para el paciente. Excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Varios otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo comprimidos, píldoras o cápsulas pueden revestirse con goma laca, azúcar o ambos.

Polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo los edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes descritos anteriormente, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos que se producen de forma natural tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilen-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Formulaciones de este tipo también pueden contener un demulcente, y conservante, tal como metil- y propil-parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosis inyectables del compuesto en preferiblemente un diluyente fisiológicamente aceptable con un soporte farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcares relacionados, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, glicerol-cetales tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Ejemplos de aceites que se pueden utilizar en las formulaciones parenterales de esta invención son los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio y trietanolamina de ácidos grasos, y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil-dialquil-amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y de monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, beta-aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en disolución. También pueden utilizarse ventajosamente conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, composiciones de este tipo pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en una formulación de este tipo oscila preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un componente individual que tenga el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Ejemplos de tensioactivos utilizados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilen-sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Este tipo de suspensiones puede formularse de acuerdo con métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido que se produce de forma natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo heptadeca-

etilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen-sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilen-sorbitán.

- 5 La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolventes o medios de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluidos mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden utilizar en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Materiales de este tipo son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

- 15 Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Estos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, p. ej., la Patente de EE.UU. N° 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991 que se incorpora aquí como referencia). Estos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesferas poliméricas y de gel polimérico que se conocen en la técnica.

- 25 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y uso de dispositivos de suministro mecánicos para el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de suministro de fármacos en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de sistemas de administración implantable de este tipo, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de EE.UU. N° 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

- 30 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados generalmente como soportes o diluyentes, según sea necesario o deseado. Se pueden utilizar procesos convencionales para preparar este tipo de composiciones en formas de dosificación apropiadas. Ingredientes y procesos de este tipo incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

- 40 Ingredientes farmacéuticos comúnmente utilizados que se pueden utilizar según sea apropiado para formular la composición para su vía de administración pretendida incluyen:

agentes acidificantes (ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

- 45 **agentes alcalinizantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a disolución amoniaca, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (ejemplos incluyen, pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón vegetal activado);

propelentes de aerosoles (ejemplos incluyen, pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CCIF₃);

agentes de desplazamiento de aire (ejemplos incluyen, pero no se limitan a nitrógeno y argón);

- conservantes antifúngicos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);
- 5 **conservantes antimicrobianos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- antioxidantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído-sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);
- 10 **materiales aglutinantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tampón (ejemplos incluyen, pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y citrato sódico dihidrato);
- 15 **agentes de soporte** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);
- colorantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a FD & C Rojo N° 3, FD & C Rojo N°. 20, FD & C Amarillo N° 6, FD & C Azul N° 2, D & C Verde N° 5, D & C Naranja N° 5, D & C Rojo N° 8 , caramelo y rojo óxido férrico);
- agentes clarificantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a bentonita);
- 20 **agentes emulsionantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes de encapsulación** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a gelatina y acetato-ftalato de celulosa);
- aromatizantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita y vainillina);
- 25 **humectantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a aceite mineral y glicerina);
- aceites** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 30 **bases de ungüentos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrófilo, ungüento de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosas);
- potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes monovalentes o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)
- 35 **plastificantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 40 **agentes de refuerzo** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

- bases de supositorio** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril-sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);
- 5 **agentes de suspensión** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y VEEGUM);
- agentes edulcorantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes de comprimidos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);
- 10 **aglutinantes de comprimidos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- diluyentes de comprimidos y cápsulas** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- 15 **agentes de revestimiento de comprimidos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);
- excipientes de compresión directa de comprimidos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);
- 20 **disgregantes de comprimidos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón y almidón);
- deslizantes de comprimidos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- 25 **lubricantes de comprimidos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);
- opacificantes para comprimidos/cápsulas** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a dióxido de titanio);
- agentes para el pulido de comprimidos** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a cera de carnauba y cera blanca);
- agentes espesantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);
- 30 **agentes de tonicidad** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a dextrosa y cloruro sódico);
- agentes que aumentan la viscosidad** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y
- agentes humectantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a heptadecaetilen-oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen-sorbitol y poli(estearato de oxietileno).
- 35 Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Disolución Estéril IV: Una disolución de 5 mg/mL del compuesto deseado de esta invención se puede preparar utilizando agua inyectable estéril, y se ajusta el pH si es necesario. La disolución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/mL con dextrosa al 5% estéril y se administra como una infusión IV a lo largo de aproximadamente 60 minutos.

5 **Polvo liofilizado para administración IV:** Un preparado estéril se puede producir con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención en forma de un polvo liofilizado, (ii) de 32 - 327 mg/mL de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5% a una concentración de 10 a 20 mg/mL, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% a 0,2 - 0,4 mg/mL, y se administra por bolo IV o por infusión IV a lo largo de 15 - 60 minutos.

10 **Suspensión intramuscular:** Se puede preparar la siguiente disolución o suspensión, para inyección intramuscular:
 50 mg/mL del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención
 5 mg/mL de carboximetilcelulosa sódica
 4 mg/mL de TWEEN 80
 9 mg/mL de cloruro sódico
 9 mg/mL de alcohol bencílico

Cápsulas de envuelta dura: Un gran número de cápsulas unitarias se prepara rellenando cápsulas estándares de dos piezas de galatina dura, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

15 **Cápsulas de gelatina blanda:** Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicamentosa miscible en agua.

20 **Comprimidos:** Se prepara un gran número de comprimidos mediante procesos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg. de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

25 **Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata:** Estas son formas de dosificación orales sólidas hechas por procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y suministro de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o comprimidos oblongos sólidos mediante liofilización y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Método de tratar el mieloma múltiple

35 La presente invención se refiere a un método para utilizar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar el mieloma múltiple en mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o producir la apoptosis, en el tratamiento o la profilaxis de mieloma múltiple. Este método comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; etc., que es eficaz para el tratamiento o la profilaxis de mieloma múltiple que, como se mencionó arriba, también se conoce como mieloma, mieloma de células plasmáticas o como la enfermedad de Kahler (según Otto Kahler), que es un tipo de cáncer de células plasmáticas en la médula ósea que producen anticuerpos.

Este trastorno ha sido bien caracterizado en los seres humanos, pero también existe con una etiología similar en otros mamíferos, y puede tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

45 El término "tratar" o "tratamiento", como se establece a lo largo de este documento, se utiliza de forma convencional, p. ej., la gestión o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar el estado, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Dosis y administración

50 Basándose en técnicas estándares de laboratorio conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento o la profilaxis de mieloma múltiple, por ensayos de toxicidad estándares y mediante ensayos farmacológicos estándares para la determinación de tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación

de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de la indicación. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el tratamiento de la afección puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleados, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo a administrar generalmente variará de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Programas de dosificación clínicamente útiles variarán de una a tres veces al día de dosificación a una vez cada cuatro semanas de dosificación. Además, "vacaciones de medicamento", en las que un paciente no es dosificado con un fármaco durante un determinado período de tiempo, pueden ser beneficiosas para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.500 mg de ingrediente activo y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación media diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario medio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario medio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario medio será preferiblemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario medio será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada uno de los pacientes variará según la naturaleza y gravedad de la afección según se determina por el médico encargado, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del paciente, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos, y similares.

El modo deseado de tratamiento y número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster o composición farmacéuticamente aceptable del mismo puede determinarse por los expertos en la técnica utilizando ensayos de tratamiento convencionales.

Terapias de combinación

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos, en donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con conocidos agentes anti-angiogénesis, anti-hiper-proliferativos, antiinflamatorios, analgésicos, inmunorreguladores, diuréticos, antiarrítmicos, anti-hipercolesterolemia, anti-dislipidemia, anti-diabéticos o antivirales, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

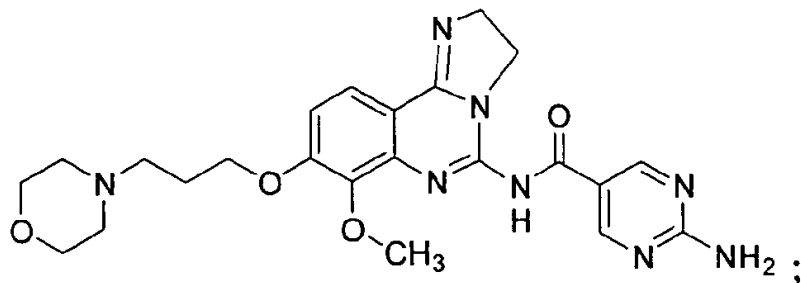
Ejemplos:

La invención se demuestra en los siguientes ejemplos que no están destinados a limitar la invención en modo alguno:

Ejemplo 1

De acuerdo con la invención, los compuestos se evaluaron en un ensayo basado en células que mide la capacidad de los compuestos de inhibir la proliferación de células tumorales después de una exposición al fármaco durante 72 horas. La viabilidad celular se determina usando el Ensayo de Viabilidad de Células luminiscente CellTiter-Glo® (Promega). Las células se sembraron en placas a razón de 2000 - 5000 células/pocillo (dependiendo de las líneas celulares) en 100 µL de medio de crecimiento en placas de microtitulación de 96 pocillos. Para cada una de las líneas celulares sometidas a ensayo, las células se sembraron en una placa separada para la determinación de la luminiscencia en los momentos t = 0 horas y t = 72 horas. Después de la incubación durante la noche a 37 °C, se determinaron los valores de luminiscencia para las muestras de t = 0. Placas de dosis para los momentos t = 72 horas fueron tratadas con compuestos diluidos en medio de crecimiento. Las células fueron incubadas luego durante 72 horas a 37 °C. Se determinaron valores de luminiscencia para las muestras de t = 72 horas. Para el análisis de datos, brevemente, los valores t = 0 se restaron de los determinados para los momentos t = 72 horas, tanto para las muestras tratadas como no tratadas. El porcentaje de diferencias en la fluorescencia entre los valores tratados con fármaco y control se utilizaron para determinar el porcentaje de inhibición del crecimiento.

Valores Cl_{50} para el compuesto 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida, de estructura:



5 al que se alude en lo que sigue como compuesto A, en este ensayo funcional se presentan en la Tabla I. El compuesto A inhibe fuertemente la proliferación de 9 mielomas múltiples sometidos a ensayo con Cl_{50} s que oscilan entre 3-100 nM. Estos datos sugirieron que el compuesto A tiene una actividad proliferativa igual o incluso más potente en comparación con los patrones actuales de fármacos de atención para el mieloma múltiple tales como Bortezomib, Talidomida/lenalidomida, Dexametasona y Melfalán.

Tabla I. Cl_{50} s de un compuesto A en ensayos de proliferación con líneas celulares de mieloma múltiple

	KMS-12-BM	KMS-12-PE	L363	LP1-	Molm13	Molp2	Molp β	RPMI 8226	OPM2
Compuesto A	3,7E-09	6,7E-08	8,1E-09	3,7E-09	6,9E-08	1,2E-08	2,3E-08	4,80E-08	9,20E-08

10

Dado que se ha sugerido que la neoangiogénesis juega un papel importante en la estimulación de la proliferación, supervivencia y resistencia a fármacos de mieloma múltiple a través de interacciones mediadas por paracrina y de adhesión de células similares a las que existen entre las células MM y BMSCs, puede evaluarse el efecto de los compuestos de ensayo sobre la proliferación de células endoteliales.

15 SUSTANCIAS DE CONTROL

Rapamicina (obtenida de Sigma, St Louis, MO, EE.UU.) se utiliza como un inhibidor de referencia.

Referencias:

1. Abbosh, P. H.; Nephew, K. P. Multiple signaling pathways converge on b-catenin in thyroid cancer. *Thyroid* 2005, 15, 551-561.
- 20 2. Ali, I. U.; Schriml, L. M.; Dean, M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932.
3. Bachman, K. E.; Argani, P.; Samuels, Y.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Konishi, H.; Karakas, B.; Blair, B. G.; Lin, C.; Peters, B. A.; Velculescu, V. E.; Park, B. H. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol. Therap.* 2004, 3, 772-775.
- 25 4. Bader, A. G.; Kang, S.; Vogt, P. K. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1475-1479.
5. Barthwal, M. K.; Sathyanarayana, P.; Kundu, C. N.; Rana, B.; Pradeep, A.; Sharma, C.; Woodgett, J. R.; Rana, A. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 3897-3902.
- 30 6. Bénistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase a (p85a-p110a) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090.

7. Broderick, D. K.; Di, C.; Parrett, T. J.; Samuels, Y. R.; Cummins, J. M.; McLendon, R. E.; Fufts, D. W.; Velculescu, V. E.; Bigner, D. D.; Yan, H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050.
- 5 8. Brown, R. A.; Shepherd, P. R. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537.
9. Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, M. J.; Lin, M. Z.; Juo, P.; Hu, L. S.; Anderson, M. J.; Arden, K. C.; Blenis, J.; Greenberg, M. E. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999, 96, 857-868.
- 10 10. Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327.
11. Campbell, I. G.; Russell, S. E.; Choong, D. Y. H.; Montgomery, K. G.; Ciavarella, M. L.; Hooi, C. S. F.; Cristiano, B. E.; Pearson, R. B.; Phillips, W. A. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681.
- 15 12. Cardone, M. H.; Roy, N.; Stennicke, H. R.; Salvesen, G. S.; Franke, T. F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J. C. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998, 282, 1318-1321.
13. Chen, Y. L.; Law, P.-Y.; Loh, H. H. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 575-589.
- 20 14. Ciechomska, I.; Pyrzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. Inhibition of Akt kinase signalling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627.
15. Cross, D. A. E.; Alessi, D. R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995, 378, 785-9.
- 25 16. Cully, M.; You, H.; Levine, A. J.; Mak, T. W. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192.
17. Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. Functional studies of the PI(3)-kinase signalling pathway employing synthetic and expressed siRNA. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682.
18. del Peso, L.; González-García, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997, 278, 687-689.
- 30 19. Diehl, J. A.; Cheng, M.; Roussel, M. F.; Sherr, C. J. Glycogen synthase kinase-3b regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511.
20. Dijkers, P. F.; Medema, R. H.; Lammers, J.-W. J.; Koenderman, L.; Coffey, P. J. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204.
- 35 21. Domin, J.; Waterfield, M. D. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95.
22. Downes, C. P.; Gray, A.; Lucocq, J. M. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268.
23. Figueroa, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A. B. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927.
- 40 24. Fleming, I. N.; Gray, A.; Downes, C. P. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent components. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182.
25. Funaki, M.; Katagiri, H.; Inukai, K.; Kikuchi, M.; Asano, T. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. *Cell. Signal.* 2000, 12, 135-142.

26. Gallia, G. L.; Rand, V.; Siu, I. M.; Eberhart, C. G.; James, C. D.; Marie, S. K. N.; Oba-Shinjo, S. M.; Carlotti, C. G.; Caballero, O. L.; Simpson, A. J. G.; Brock, M. V.; Massion, P. P.; Carson, B. S., Sr.; Riggins, G. J. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714.
- 5 27. Gershtein, E. S.; Shatskaya, V. A.; Ermilova, V. D.; Kushlinsky, N. E.; Krasil'nikov, M. A. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67.
28. Gottschalk, A. R.; Doan, A.; Nakamura, J. L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D. A. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227.
- 10 29. Gupta, A. K.; Cerniglia, G. J.; Mick, R.; Ahmed, M. S.; Bakanauskas, V. J.; Muschel, R. J.; McKenna, W. G. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853.
30. Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198.
- 15 31. Hartmann, C.; Bartels, G.; Gehlhaar, C.; Holtkamp, N.; von Deimling, A. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642.
32. Hennessy, B. T.; Smith, D. L.; Ram, P. T.; Lu, Y.; Mills, G. B. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer DrugDiscovery. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004.
33. Hodgkinson, C. P.; Sale, E. M.; Sale, G. J. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359.
- 20 34. Hresko, R. C.; Murata, H.; Mueckler, M. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622.
- 35 35. Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435.
- 25 36. Hupp, T. R.; Lane, D. P.; Ball, K. L. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17.
37. Ihle, N. T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M. I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D. J.; Halter, R. J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling. *Mol. Cancer Therap.* 2004, 3, 763-772.
- 30 38. Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567.
- 35 39. Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E. G. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479.
- 40 40. Itoh, T.; Takenawa, T. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signalling. *Cell. Signal.* 2002, 14, 733-743.
41. Janssen, J. W. G.; Schleithoff, L.; Bartram, C. R.; Schulz, A. S. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772.
- 40 42. Jimenez, C.; Jones, D. R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J. L.; R-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S. G.; Albar, J. P.; Gaspar, M. L.; Diez, E.; Marcos, M. A. R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753.

43. Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R. A. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO). *Leukemia* 2002, 16, 894-901.
- 5 44. Kang, S.; Bader, A. G.; Vogt, P. K. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, 102, 802-807.
45. Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P. K. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1289-1294.
- 10 46. Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M. D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675.
47. Kim, A. H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T. F.; Chao, M. V. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901.
48. Kim, D.; Dan, H. C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987.
- 15 49. Klippel, A.; Kavanaugh, W. M.; Pot, D.; Williams, L. T. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-44.
50. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciana, P.; Downward, J.; Parker, P. J. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806.
- 20 51. Kops, G. J. P. L.; De Ruyter, N. D.; De Vries-Smits, A. M. M.; Powell, D. R.; Bos, J. L.; Burgering, B. M. T. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature* 1999, 398, 630-634.
52. Lee, J. T., Jr.; Steelman, L. S.; McCubrey, J. A. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404.
- 25 53. Lee, J. W.; Soung, Y. H.; Kim, S. Y.; Lee, H. W.; Park, W. S.; Nam, S. W.; Kim, S. H.; Lee, J. Y.; Yoo, N. J.; Lee, S. H. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480.
54. Lemmon, M. A. Phosphoinositide recognition domains. *Traffic* 2003, 4, 201-213.
55. Levine, D. A.; Bogomolny, F.; Yee, C. J.; Lash, A.; Barakat, R. R.; Borgen, P. I.; Boyd, J. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878.
- 30 56. Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S. I.; Puc, J.; Miliaresis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S. H.; Giovanella, B. C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M. H.; Parsons, R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997, 275, 1943-1947.
- 35 57. Li, V. S. W.; Wong, C. W.; Chan, T. L.; Chan, A. S. W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S. T.; Leung, S. Y. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005, 5, 29.
58. Liao, Y.; Hung, M.-C. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848.
- 40 59. Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J. S.; Heidaran, M. A. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277.
60. Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J. M.; Yang, D.-M.; Yang, W. K.; Shen, C.-Y. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744.

61. Mayo, L. D.; Dixon, J. E.; Durden, D. L.; Tonks, N. K.; Donner, D. B. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489.
62. Momand, J.; Wu, H.-H.; Dasgupta, G. MDM2 - master regulator of the p53 tumor suppressor protein. *Gene* 2000, 242, 15-29.
- 5 63. Motti, M. L.; De Marco, C.; Califano, D.; Fusco, A.; Viglietto, G. Akt-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer. *Cell Cycle* 2004, 3, 1074-1080.
64. Myers, M. P.; Pass, I.; Batty, I. H.; Van Der Kaay, J.; Stolarov, J. P.; Hemmings, B. A.; Wigler, M. H.; Downes, C. P.; Tonks, N. K. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 13513-13518.
- 10 65. Nagata, Y.; Lan, K.-H.; Zhou, X.; Tan, M.; Esteva, F. J.; Sahin, A. A.; Klos, K. S.; Li, P.; Monia, B. P.; Nguyen, N. T.; Hortobagyi, G. N.; Hung, M.-C.; Yu, D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004, 6, 117-127.
66. Naito, A. T.; Akazawa, H.; Takano, H.; Minamino, T.; Nagai, T.; Aburatani, H.; Komuro, I. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling. *Circ. Res.* 2005, 97, 144-151.
- 15 67. Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673.
68. Ogawara, Y.; Kishishita, S.; Obata, T.; Isazawa, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, K.; Masuyama, N.; Gotoh, Y. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 21843-21850.
- 20 69. Olson, J. M.; Hallahan, A. R. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129.
70. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676.
71. Pastorino, J. G.; Tafani, M.; Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416.
- 25 72. Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payrastre, B. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31.
73. Philips, W. A.; St. Clair, F.; Munday, A. D.; Thomas, R. J. S.; Mitchell, C. A. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors. *Cancer* 1998, 83, 41-47.
- 30 74. Philp, A. J.; Campbell, I. G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S. P.; Whitehead, R. H.; Thomas, R. J. S.; Phillips, W. A. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429.
75. Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M. M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W. F.; Dodge, J. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-23.
- 35 76. Pu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280.
77. Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850-24855.
- 40 78. Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S. A. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129.

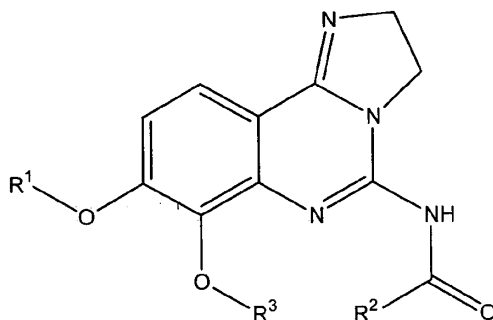
79. Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S. A. The phosphatidylinositol 3-kinase α is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185-9.
80. Romashkova, J. A.; Makarov, S. S. $\text{NF-}\kappa\text{B}$ is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signalling. *Nature* 1999, 401, 86-90.
- 5 81. Saal, L. H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J. S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559.
- 10 82. Samuels, Y.; Diaz, L. A., Jr.; Schmidt-Kittler, O.; Cummins, J. M.; DeLong, L.; Cheong, I.; Rago, C.; Huso, D. L.; Lengauer, C.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell* 2005, 7, 561-573.
83. Samuels, Y.; Ericson, K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82.
- 15 84. Samuels, Y.; Wang, Z.; Bardelli, A.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Yan, H.; Gazdar, A.; Powell, S. M.; Riggins, G. J.; Willson, J. K. V.; Markowitz, S.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers. *Science* 2004, 304, 554.
85. Scheid, M. P.; Marignani, P. A.; Woodgett, J. R. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260.
- 20 86. Schultz, R. M.; Merriman, R. L.; Andis, S. L.; Bonjouklian, R.; Grindey, G. B.; Rutherford, P. G.; Gallegos, A.; Massey, K.; Powis, G. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-9.
87. Segrelles, C.; Moral, M.; Lara, M. F.; Ruiz, S.; Santos, M.; Leis, H.; Garcia-Escudero, R.; Martinez-Cruz, A. B.; Martinez-Palacio, J.; Hernandez, P.; Ballestin, C.; Paramio, J. M. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation. *Oncogene* 2006, 25, 1174-1185.
- 25 88. Sekimoto, T.; Fukumoto, M.; Yoneda, Y. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip1. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942.
89. Semba, S.; Itoh, N.; Ito, M.; Youssef, E. M.; Harada, M.; Moriya, T.; Kimura, W.; Yamakawa, M. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831.
- 30 90. Shayesteh, L.; Lu, Y.; Kuo, W.-L.; Baldocchi, R.; Godfrey, T.; Collins, C.; Pinkel, D.; Powell, B.; Mills, G. B.; Gray, J. W. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat. Genet.* 1999, 21, 99-102.
91. Shekar, S. C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajyothi, Cahill, S. M.; Girvin, M. E.; Backer, J. M. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855.
- 35 92. Stahl, J. M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N. R.; Shanmugam, S.; Robertson, G. P. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890.
93. Stambolic, V.; Suzuki, A.; De La Pompa, J. L.; Brothers, G. M.; Mirtsos, C.; Sasaki, T.; Ruland, J.; Penninger, J. M.; Siderovski, D. P.; Mak, T. W. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998, 95, 29-39.
- 40 94. Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 449-462.
95. Steck, P. A.; Pershouse, M. A.; Jasser, S. A.; Yung, W. K. A.; Lin, H.; Ligon, A. H.; Langford, L. A.; Baumgard, M. L.; Hattier, T.; Davis, T.; Frye, C.; Hu, R.; Swedlund, B.; Teng, D. H. F.; Tavtigian, S. V. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat. Genet.* 1997, 15, 356-362.

96. Stein, R. C.; Waterfield, M. D. P13-kinase inhibition: a target for drug development? *Mol. Med. Today* 2000, 6, 347-358.
97. Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365.
- 5 98. Su, J. D.; Mayo, L. D.; Donner, D. B.; Durden, D. L. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment. *Cancer Res.* 2003, 63, 3585-3592.
99. Tanaka, M.; Grossman, H. B. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin. *Gene Ther.* 2003, 10, 1636-1642.
- 10 100. Tang, E. D.; Nunez, G.; Barr, F. G.; Guan, K.-L. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 16741-16746.
101. Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N. M.; Cowser, L. M.; Moodie, S.; Stokoe, D. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871.
- 15 102. Toker, A. Phosphoinositides and signal transduction. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779.
103. Traer, C. J.; Foster, F. M.; Abraham, S. M.; Fry, M. J. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies? *Bull. Cancer (Paris)*. 2006, 93, E53-8.
104. Vanhaesebroeck, B.; Leever, S. J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P. C.; Woscholski, R.; Parker, P. J.; Waterfield, M. D. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602.
- 20 105. Vanhaesebroeck, B.; Waterfield, M. D. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254.
106. Vivanco, I.; Sawyers, C. L. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501.
- 25 107. Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas. *Hum. Mutat.* 2005, 25, 322.
108. West, K. A.; Castillo, S. S.; Dennis, P. A. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance. *Drug Resist. Update.* 2002, 5, 234-48.
- 30 109. Whyte, D. B.; Holbeck, S. L. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475.
110. Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145.
- 35 111. Workman, P. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396.
112. Wu, G.; Xing, M.; Mambo, E.; Huang, X.; Liu, J.; Guo, Z.; Chatterjee, A.; Goldenberg, D.; Gollin, S. M.; Sukumar, S.; Trink, B.; Sidransky, D. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616.
- 40 113. Wymann, M. P.; Sozzani, S.; Altruda, F.; Mantovani, A.; Hirsch, E. Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000, 21, 260-264.
114. Yap, D. B.; Hsieh, J. K.; Lu, X. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-302.

115. Yuan, Z.-q.; Feldman, R. I.; Sussman, G. E.; Coppola, D.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440.
- 5 116. Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004, 23, 786-794.
117. Zhao, J. J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O. V.; Mikami, A.; Roberts, T. M. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 16296-300.
- 10 118. Zhou, B. P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.-H.; Hung, M.-C. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general:



(I)

5 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en que:

- R^1 representa $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$;
 R^2 representa un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 ;
 R^3 representa alquilo o cicloalquilo;
 R^4 representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxi; y
 10 R^5 y R^5 pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo, o R^5 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R^6 , o R^4 y R^5 puede tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R^6 ;

cada aparición de R^6 puede ser el mismo o diferente y es independientemente halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo, alquil- OR^7 , alquil- SR^7 , alquil- $N(R^7)(R^7)$, alquil- COR^7 , $-CN$, $-COOR^7$, $-CON(R^7)(R^7)$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)(R^7)$, o $-NR^7COR^7$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R^6 ;

cada aparición de R^6 puede ser el mismo o diferente y es independientemente alquilo, cicloalquilalquilo o alquil- OR^7 ;

cada aparición de R^7 y R^7 puede ser el mismo o diferente y es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

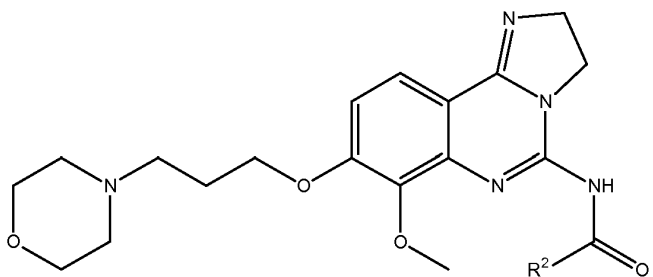
25 cada aparición de R^8 es independientemente nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

n es un número entero de 1-4 y m es un número entero de 0-4, con la condición de que cuando R^4 y R^5 se tomen junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo nitrogenado de 3-7 miembros, $n + m \leq 4$;
 30 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de mieloma múltiple.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I), R^2 es un heteroarilo nitrogenado opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^6 .

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I), R^5 y R^5 son independientemente alquilo.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I), R⁵ y R^{5'} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R⁶.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I), R⁴ es hidroxilo.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I), R⁴ y R⁵ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R⁶.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I), R³ es metilo,
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I), R² es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁶.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I), R² es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁶.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula



11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde en dicho compuesto, R² es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁶.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en dicho compuesto, R² es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁶.
13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho compuesto es, a saber:

- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-propilpirimidina-5-carboxamida;
 N-{8-[2-(4-etilmorfolin-2-il)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida;
 N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida 1-óxido;

2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2-pirrolidin-1-ilet)nicotinamida;
 5 6-(ciclopentilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[8-(2-hidroxil-3-morfolin-4-ylpropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-[3-(3-metilmorfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 10 N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 N-(8-{2-[4-(ciclobutilmetil)morfolin-2-il]etoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 N-(7-metoxi-8-[2-[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 N-{8-[(4-etilmorfolin-2-il)metoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-(7-metoxi-8-[(4-(2-metoxietil)morfolin-2-il)metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 15 N-{7-metoxi-8-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-4-carboxamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-4-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
 20 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-carboxamida;
 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-6-metilnicotinamida;
 25 rel-6-acetamido-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metilnicotinamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metilpirimidina-5-carboxamida;
 30 6-amino-5-bromo-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 35 N-[7-metoxi-8-(morfolin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[8-{3-(dimetilamino)propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 2-amino-N-[8-{3-(dimetilamino)propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 40 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-carboxamida;
 rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 2-[(2-hidroxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 45 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-metoxipropil)amino]pirimidina-5-carboxamida;
 2-amino-N-[8-{3-(dimetilamino)propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 50 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]pirimidina-5-carboxamida;
 2-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 55 6-amino-N-[8-{3-(dimetilamino)propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-pirrolidin-1-ilpirimidina-5-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
 60 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-morfolin-4-ilpirimidina-5-carboxamida;
 hidrocloruro de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-piperazin-1-ilnicotinamida;

6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida hidrato;
6-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
5 6-[(4-fluorobencil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
6-[(2-furilmetil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
10 6-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-morfolin-4-ilnicotinamida;
N-[7-metoxi-8-[3-(metilamino)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
15 6-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
20 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(trifluorometil)nicotinamida;
6-(isobutirilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
25 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[[metilamino]carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-[[metilamino]carbonil]amino]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
30 N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
35 6-[[isopropilamino]carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-pirrolidin-1-ilnicotinamida;
6-(dimetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
40 N-[7-metoxi-8-(2-pirrolidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(2-piperidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
6-[[etilamino]carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
6-fluoro-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
45 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida;
2-(etilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirazina-2-carboxamida;
N-[8-(2-aminoetoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
50 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;
N-[8-[3-(dietilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[8-[2-(diisopropilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;N-[8-[2-(dietilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
55 N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida;
60 trifluoroacetato de N-[8-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-2-carboxamida;
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;

- 2-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-3-furamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-3-carboxamida;
 5 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 6-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
 10 6-(acetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo.

14. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicho compuesto es, a saber:

- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 15 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}nicotinamida;
 20 6-[(isopropilamino)carbonil]amino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
 rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-
 25 il)nicotinamida;
 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-
 il)pirimidina-5-carboxamida;
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida;
 30 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo.