

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 256**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 285/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2008 E 13156120 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2596793**

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

30 Prioridad:

18.05.2007 US 938761 P

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

02.10.2015

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 547 256 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como inhibidores de la PI3 cinasa

Campo de la invencion

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de quinolina para la modulación, particularmente la inhibición de la actividad o función de la familia de las fosfoinosítido 3' OH cinasas (en lo sucesivo PI3 cinasas), convenientemente la PI3K α , PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ , particularmente PI3K α . De manera adecuada, la presente invención se refiere al uso de derivados de quinolinas en el tratamiento de una o más patologías seleccionadas entre: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, 10 cáncer, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares, en particular cáncer.

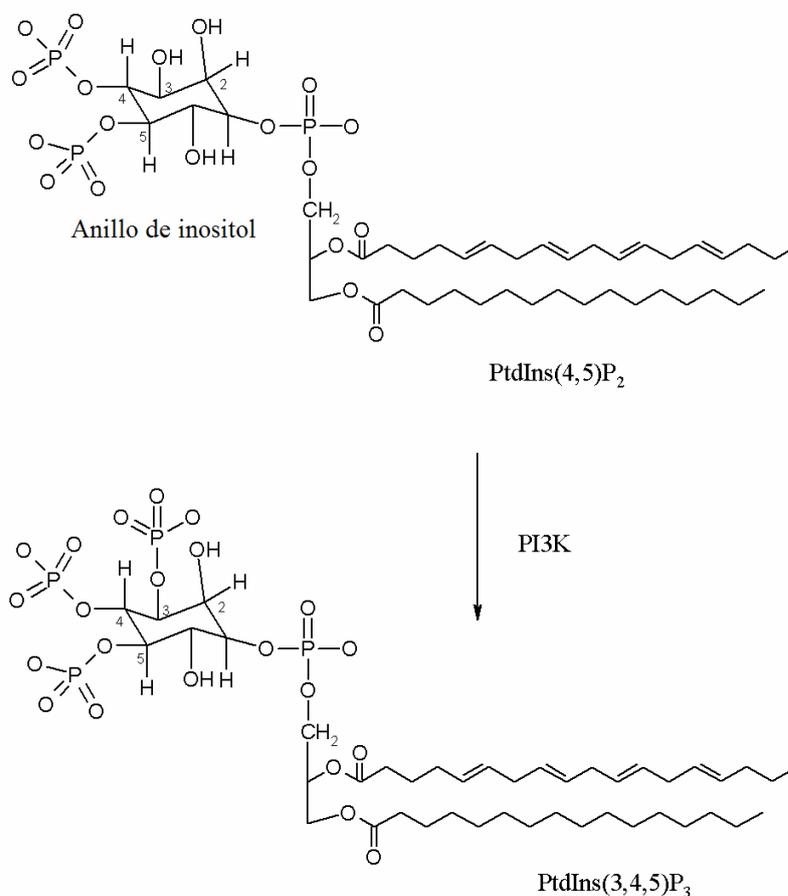
Antecedentes de la invencion

15 Las membranas celulares representan un gran almacén de segundos mensajeros que pueden alistarse en una diversidad de rutas de transducción de señales. Por lo que respecta a la función y regulación de enzimas efectoras en la ruta de señalización de fosfolípidos, estas enzimas generan segundos mensajeros a partir de las reservas de fosfolípidos de la membrana (PI3 cinasas de clase I (por ejemplo, PI3Kalfa)) y son enzimas cinasas de especificidad doble, lo que significa que presentan tanto actividad cinasa de lípidos (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad proteína cinasa, ya que se ha demostrado que son capaces de fosforilar proteínas como sustrato, incluyendo la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular. Estas enzimas de señalización de 20 fosfolípidos se activan en respuesta a una diversidad de señales extracelulares tales como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones célula-célula), hormonas, citocinas, virus y neurotransmisores tales como los descritos en el Esquema I presentado más adelante, y también por regulación intracelular por otras moléculas de señalización (interferencias, en las que la señal original puede activar algunas rutas paralelas que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K por acontecimientos de señalización intracelular), tales como, por ejemplo, 25 GTPasas pequeñas, cinasas o fosfatasas. También puede producirse regulación intracelular como resultado de una expresión aberrante o de la ausencia de expresión de supresores de oncogenes celulares o de supresores tumorales. Las rutas de señalización intracelular de fosfolípidos de inositol (fosfoinosítidos) empiezan con la activación de una molécula de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimerización de receptores, transactivación por receptores heterólogos (por ejemplo, tirosina cinasas asociadas a receptores)), y el reclutamiento y la activación de PI3K que incluye la implicación de un receptor transmembrana asociado a proteína G integrado en la membrana plasmática. 30

35 PI3K convierte los fosfolípidos de la membrana PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃, que funciona como segundo mensajero. PI y PI(4)P también son sustratos de PI3K y pueden fosforilarse y convertirse en PI3P y PI(3,4)P₂, respectivamente. Además, estos fosfoinosítidos pueden convertirse en otros fosfoinosítidos por fosfatasas con especificidad 5' y con especificidad 3', de esta manera la actividad enzimática de PI3K produce directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítidos que funcionan como segundos mensajeros en rutas de transducción de señales intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22(7) pág. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck et al.: Chem. Rev. 101(8) pág. 2365-80 (2001) por Leslie et al (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p, 615-75 (2001) por Katso et al. y Cell. Mol. Life Sci. 59(5) pág. 761-79 (2002) por Toker et al.). Las múltiples isoformas de PI3K clasificadas por sus 40 subunidades catalíticas, su regulación por subunidades reguladoras correspondientes, los patrones de expresión y las funciones específicas de señalización (p110 α , β , δ y γ) realizan esta reacción enzimática (Expág. Cell. Res. 25 (1) pág. 239-54 (1999) por Vanhaesebroeck y Katso y col., 2001, mencionado anteriormente).

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

50 Hasta la fecha se han identificado ocho PI3K de mamífero, divididas en tres clases principales (I, II y III) basándose en la homología de secuencia, estructura, patrones de unión, modo de activación y preferencia de sustrato. *In vitro*, las PI3K de clase I pueden fosforilar el fosfatidilinositol (PI), el fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato (PI(3,4)P₂) y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), respectivamente. Las PI3K de clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato. Las PI3K de clase III solo pueden fosforilar PI (Vanhaesebroeck y col., 1997, mencionado anteriormente; 55 Vanhaesebroeck y col., 1999, mencionado anteriormente y Leslie et al, 2001, mencionado anteriormente).

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

Como se ilustra en el Esquema A anterior, las fosfoinositido 3-cinasas (PI3K) fosforilan el hidroxilo del tercer carbono del anillo de inositol. La fosforilación de fosfoinosítidos que genera PtdIns en 3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃), PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P produce segundos mensajeros para una diversidad de rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, motilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reordenación del citoesqueleto, cambios de la forma celular, tráfico de vesículas y rutas metabólicas (Katso y col., 2001, mencionado anteriormente y Mol. Med. Today 6(9) pág. 347-57 (2000) por Stein). La activación de la fosfoinositido 3'OH-cinasa mediada por receptores acoplados a proteína G a través de pequeñas GTPasas tales como Gβγ y Ras, y por consiguiente la señalización de PI3K juega un papel central en el establecimiento y coordinación de la polaridad celular y la organización dinámica del citoesqueleto - que conjuntamente proporcionan la fuerza directora para que las células se muevan. La quimiotaxis - el movimiento dirigido de las células hacia un gradiente de concentración de atrayentes químicos, también denominados quimioquinas, está implicada en muchas enfermedades importantes tales como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y alteraciones en la curación de heridas (Immunol. Today 21(6) pág. 260-4 (2000) por Wyman et al.; Science 287 (5455) pág. 1049-53 (2000) por Hirsch et al.; FASEB J. 15(11) pág. 2019-21 (2001) por Hirsch et al. y Nat. Immunol. 2(2) pág. 108-15 (2001) por Gerard et al.).

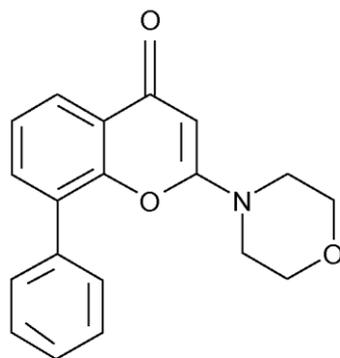
Los avances conseguidos usando estrategias genéticas y herramientas farmacológicas han proporcionado perspectivas en la señalización y rutas moleculares que median la quimiotaxis en respuesta a receptores acoplados a proteína G activados por quimioatrayentes. La PI3-cinasa, responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas virales y tirosina cinasas asociadas a receptores de factores de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou y col., Trends Cell Biol. 2 pág. 358-60 (1992)). Sin embargo, ciertos estudios bioquímicos más recientes revelaron que algunas PI3 cinasas de clase I (por ejemplo, la isoforma PI3K_γ de clase IB) son enzimas cinasas con especificidad doble, lo que significa que presentan tanto una actividad cinasa de lípidos como actividad proteína cinasa, y se ha demostrado que pueden fosforilar otras proteínas como sustratos, así como la autofosforilación como un mecanismo regulador intramolecular.

Por lo tanto, se cree que la activación de la PI3-cinasa está implicada en una serie de respuestas celulares que

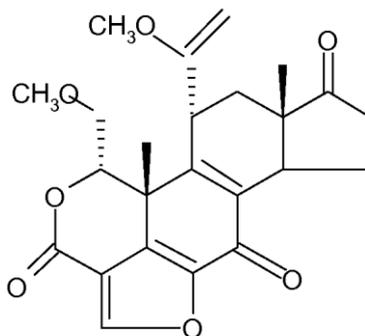
incluyen el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis (Parker y col., *Current Biology*, 5 pág. 577-99 (1995); Yao y col., *Science*, 267 pág. 2003-05 (1995)). La PI3-cinasa parece estar implicada en varios aspectos de la activación de leucocitos. Se ha demostrado que una actividad PI3-cinasa asociada con p85 está asociada físicamente con el dominio citoplásmico de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de células T en respuesta a antígenos (Pages y col., *Nature*, 369 pág. 327-29 (1994); Rudd, *Immunity* 4 pág. 527-34 (1996)). La activación de células T a través de CD28 reduce el umbral de activación por el antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están asociados con aumentos en la transcripción de varios genes incluyendo la interleucina-2 (IL2), un factor de crecimiento importante de células T (Fraser y col., *Science* 251 pág. 313-16 (1991)). La mutación de CD28 de tal forma que pueda interactuar más con la PI3-cinasa conduce a una incapacidad de iniciar la producción de IL2, lo que sugiere un papel crítico para la PI3-cinasa en la activación de células T. PI3K γ se ha identificado como mediador de la regulación dependiente de G beta-gamma de la actividad de JNK, y G beta-gamma son subunidades de proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca y col., *J. Biol. Chem.* 273(5) pág. 2505-8 (1998)). Los procesos celulares en los que las PI3K juegan un papel esencial incluyen la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de miocitos cardiacos, la estimulación de la glucógeno sintasa por insulina, la inducción de neutrófilos mediada por TNF α y la generación de superóxido, y la migración de leucocitos y la adhesión a células endoteliales.

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

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



LY294002



Wortmanina

Basándose en los estudios que usan wortmanina, existen pruebas de que la función PI3-cinasa también se requiere para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteína G (Thelen y col., 1994, mencionado anteriormente). Además, se ha demostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido. John M. Janusz y col., en *J. Med. Chem.* 1998; Vol. 41, No. 18, describen derivados de benzofurano inhibidores de ciclooxigenasa.

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

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

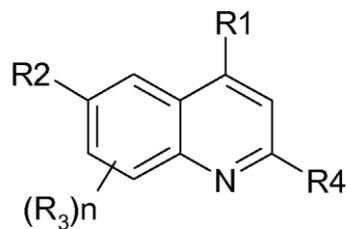
Actualmente hay pruebas considerables que indican que las enzimas PI3K de Clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en una amplia diversidad de cánceres humanos, directa o indirectamente (Vivanco y Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110 α está amplificada en algunos tumores tales como los de ovario (Shayesteh, y col., *Nature Genetics*, 1999, 21: 99-102) y cuello del útero (Ma y col., *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744). Más recientemente, se ha asociado la activación de mutaciones dentro de p110 α (gen de PIK3CA) con otros diversos tumores tales como los del colon, mama y pulmón (Samuels, y col., *Science*, 2004, 304, 554). También se han identificado mutaciones relacionadas con tumores en p85 α en cánceres tales como los de ovario y colon (Philp y col., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). Además de los efectos directos, se cree que la activación de la PI3K de Clase Ia contribuye a sucesos tumorigénicos que se producen corriente arriba en rutas de señalización, por ejemplo, por medio de la activación dependiente de ligando o independiente de ligando de tirosina cinasas asociadas a receptores, sistemas GPCR o integrinas (Vara y col., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Los ejemplos de estas rutas de señalización corriente arriba incluyen la sobreexpresión del receptor de tipo tirosina cinasa Erb2 en una diversidad de tumores, que conduce a la activación de rutas mediadas por PI3K (Harari y col., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) y la sobreexpresión del oncogén Ras (Kauffmann-Zeh y col., *Nature*, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3K de Clase Ia pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis producida por diversos sucesos de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida de función de la fosfatasa supresora de tumor PTEN que cataliza la conversión de PI(3,4,5)P3 de nuevo en PI(4,5)P2 está asociada con una serie muy amplia de tumores por medio de la desregulación de la producción mediada por PI3K de PI(3,4,5)P3 (Simpson y Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29-41). Además, se cree que el aumento de los efectos de otros sucesos de señalización mediados por PI3K contribuye a una diversidad de cánceres, por ejemplo, por activación de AKT (Nicholson y Andeson, *Cellular Signaling*, 2002, 14, 381-395).

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

El documento WO2005085227 divulga compuestos para su uso como inhibidores de Akt/PKB.

Sumario de la invencion

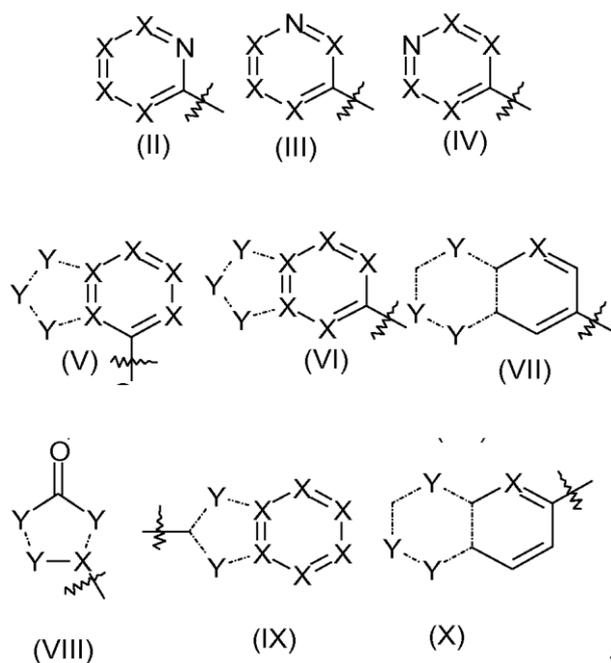
Se divulgan compuestos de Fórmula (I):



(I)

en la que

R2 es un sistema de anillos opcionalmente sustituidos seleccionado de un grupo que consiste en: Fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X):



;

5 R1 está seleccionado de un grupo que consiste en: heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; cada R3 y R4 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro, aciloxi y ariloxi;

n es 1 - 2;

X es C o N; Y es C, O, N o S;

15 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que en cada una de las Fórmulas (V) a (X) al menos un X o Y no sea carbono;

con la condición adicional de que R2 no sea quinolina o quinolina sustituida;

R3 puede unirse a una cualquiera de las cuatro posiciones de carbono disponibles;

20 De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento

de cáncer.

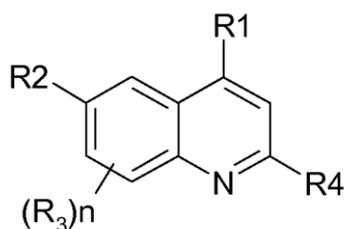
- De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una o más patologías seleccionadas entre: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares.

Dentro de la presente invención se incluyen procedimientos de coadministración de los presentes compuestos inhibidores de PI3 cinasa con otros ingredientes activos.

Descripción detallada de la invención

- 10 Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención inhiben una o más PI3 cinasas. De manera adecuada, los compuestos de Fórmula (I) inhiben PI3K α . Además, los compuestos dentro del ámbito de la presente invención inhiben una o más PI3 cinasas seleccionadas de: PI3K δ , PI3K β y PI3K γ .

De manera adecuada, se divulgan compuestos de fórmula (I)(A):



(I)(A)

- 15 en la que

R2 es un sistema de anillos opcionalmente sustituidos seleccionado de un grupo que consiste en: Fórmula (II), (III) y (IV) como se ha definido anteriormente:

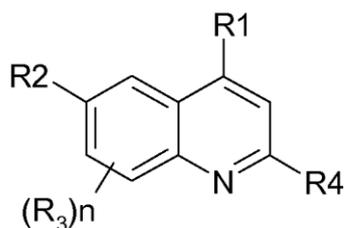
- 18 R1 está seleccionado del grupo que consiste en: heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; cada R3 y R4 está seleccionado independientemente de un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro, aciloxi y ariloxi;

- 25 n es 1 - 2;

X es C o N; Y es C, O, N o S;

y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

De manera adecuada, compuestos divulgados de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I)(B):



(I)(B)

- 30 en la que R2 está seleccionado de un grupo que consiste en: Fórmula (V), (VI) y (IX) como se ha definido anteriormente;

5 R1 está seleccionado de un grupo que consiste en: heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; cada R3 y R4 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro, aciloxi y ariloxi;

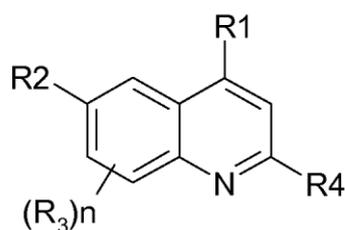
n es 1 - 2;

X es C o N; Y es C, O, N o S;

10 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que en cada una de las Fórmulas (V), (VI) y (IX) al menos un X o Y no sea carbono;

De manera adecuada, compuestos divulgados de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I)(C):



(I)(C)

15 en la que R2 está seleccionado de un grupo que consiste en: Fórmula (VII), (VIII) y (X) como se ha definido anteriormente;

20 R1 está seleccionado de un grupo que consiste en: heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; cada R3 y R4 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro, aciloxi y ariloxi;

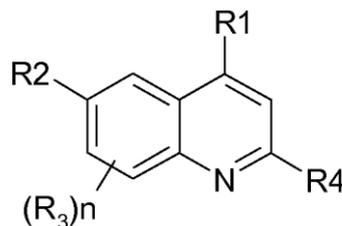
n es 1 - 2;

X es C o N; Y es C, O, N o S;

25 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que en cada una de las Fórmulas (VII), (VIII) y (X) al menos un X o Y no sea carbono.

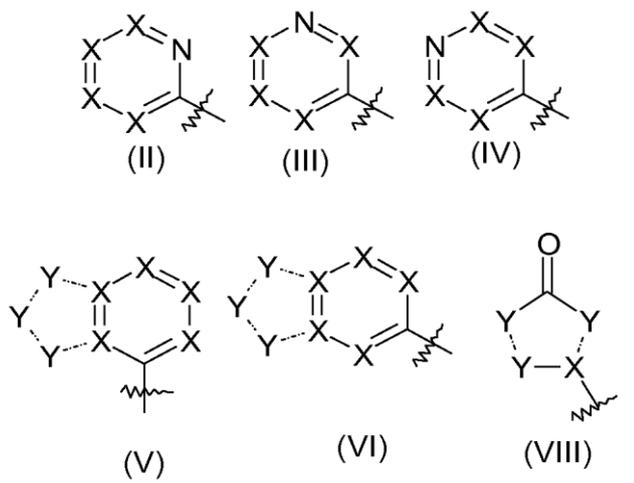
De manera adecuada, compuestos divulgados de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I)(D):



(I)(D)

en la que

30 R2 es un sistema de anillos opcionalmente sustituidos seleccionado de un grupo que consiste en: Fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VIII):



R1 está seleccionado de un grupo que consiste en: heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; cada R3 y R4 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro, aciloxi y ariloxi;

n es 1 - 2;

X es C o N; Y es C, O, N o S;

y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

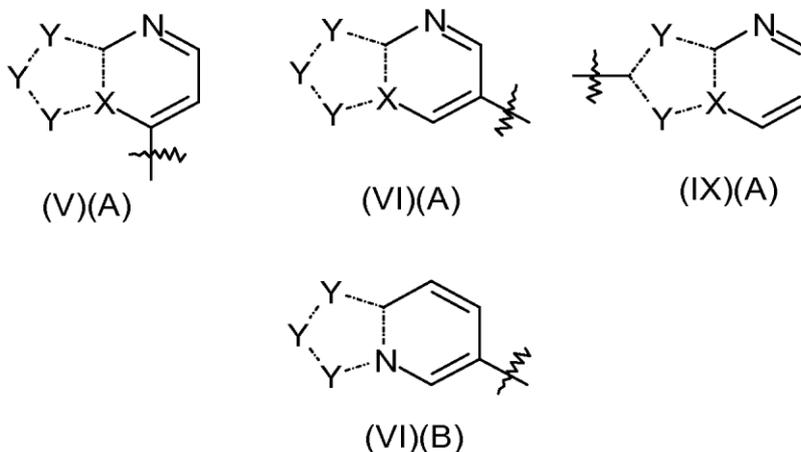
con la condición de que en cada una de las Fórmulas (V), (VI) y (VIII) al menos un X o Y no sea carbono.

De manera adecuada, dentro de la presente invención están compuestos de Fórmula (I)(D), en la que R1 es heteroarilo o heteroarilo sustituido; R2 está seleccionado de un grupo que consiste en: Fórmula (III) y Fórmula (VI).

De manera adecuada, dentro de la presente invención están compuestos de Fórmulas (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) y (I)(D), en las que R2 es piridinilo o piridinilo sustituido.

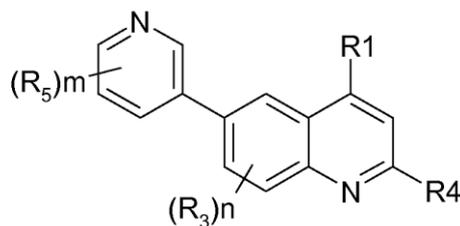
De manera adecuada, se divulgan compuestos de Fórmulas (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) y (I)(D), en las que R2 no es piridinilo ni piridinilo sustituido.

De manera adecuada, se divulgan compuestos de Fórmula (I) en la que R2 es un sistema de anillos opcionalmente sustituidos seleccionados entre el grupo que consiste en Fórmulas (V)(A), (VI)(A), (VI)(B) y (IX)(A):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

De manera adecuada, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I)(H):



(I)(H)

en la que

5 R1 está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilamino, alcoxi, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

10 cada R3 y R4 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, ciano, hidroxilo y alcoxi;

cada R5 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, ciano, hidroxilo y alcoxi;

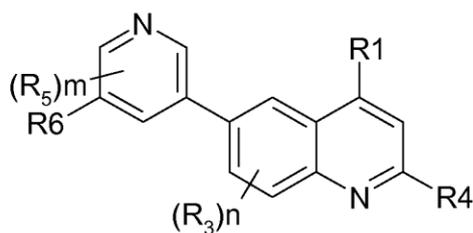
15 o R5 es R6, en el que R6 es $-SO_2NR^{80}$ o $-NSO_2R^{80}$, en las que R^{80} está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o $-(CH_2)_nCOOH$, o heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o $-(CH_2)_nCOOH$, en la que n es 0 - 2,

20

n es 0 - 2, m es 0 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

De manera adecuada, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I)(J):



(I)(J)

25 en la que

R1 está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilamino, alcoxi, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

30 cada R3 y R4 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, ciano, hidroxilo y alcoxi;

cada R5 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-

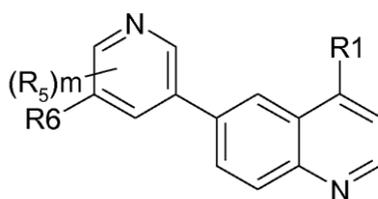
C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro;

R₆ es -SO₂NR⁸⁰ o -NSO₂R⁸⁰, en las que R⁸⁰ está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_nCOOH, o heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_nCOOH, en la que n es 0 - 2;

n es 0 - 2, m es 0 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I)(K):



(I)(K)

15 en la que

R¹ está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilo, alcoxi, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

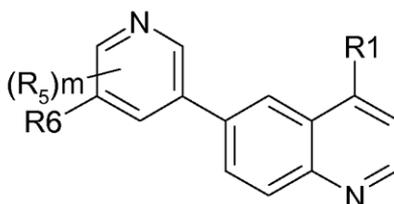
R⁵ está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, ciano, hidroxilo y alcoxi;

m es 0 - 1;

R⁶ es -SO₂NR⁸⁰ o -NSO₂R⁸⁰, en las que R⁸⁰ está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo y -(CH₂)_pCOOH, y heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_pCOOH, en la que p es 0 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I)(L):



(I)(L)

en la que

R₁ está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilamino, alcoxi, alquilo

C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

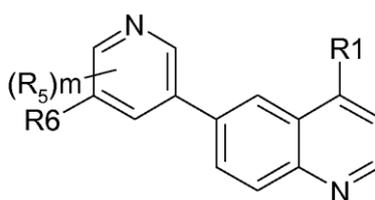
5 cada R⁵ está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, ciano, hidroxilo y alcoxi; R⁶ es -SO₂NR⁸⁰ o -NSO₂R⁸⁰, en las que R⁸⁰ está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_nCOOH, o heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_nCOOH;

10

n es 0 - 2, m es 0 - 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I)(M):



(I)(M)

15 en la que

R¹ está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilo, alcoxi, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

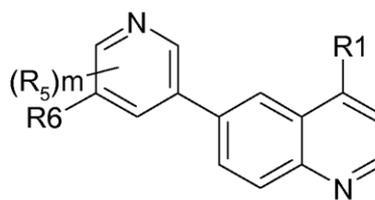
20 R⁵ está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, ciano, hidroxilo y alcoxi;

R⁶ es -NSO₂R⁸⁰, en la que R⁸⁰ está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo y -(CH₂)_pCOOH, y heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_pCOOH; p es 0 - 2;

25

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I)(N):



(I)(N)

30

en la que

R¹ está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilamino, alcoxi, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

35 R⁵ está seleccionado de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, ciano, hidroxilo y alcoxi;

m es 0 - 1;

5 R^6 es $-SO_2NR^{80}$, en la que R^{80} está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_3-C_6 sustituido, cicloalquilo C_1-C_6 sustituido, heterocicloalquilo C_1-C_6 sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo y $-(CH_2)_pCOOH$, y heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o $-(CH_2)_pCOOH$; p es 0 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 De manera adecuada, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmulas (I)(M) y (I)(N), en las que R1 está seleccionado del grupo que consiste en: piperazina opcionalmente sustituida, piridazina opcionalmente sustituida, morfolina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, amino sustituido y piperidina opcionalmente sustituida.

15 De manera adecuada, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmulas (I)(M) y (I)(N) en las que R1 está seleccionado del grupo que consiste en: piperazina opcionalmente sustituida, piridazina opcionalmente sustituida, morfolina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, amino sustituido y piperidina opcionalmente sustituida;

R^{80} está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_1-C_6 sustituido, heterocicloalquilo C_1-C_6 sustituido, arilo y arilo sustituido.

20 De manera adecuada, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmulas (I)(M) y (I)(N), en las que R1 está seleccionado del grupo que consiste en: piperazina opcionalmente sustituida, piridazina opcionalmente sustituida, morfolina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, amino sustituido y piperidina opcionalmente sustituida;

25 R^{80} está seleccionado de un grupo que consiste en: arilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o $-(CH_2)_nCOOH$, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o $-(CH_2)_nCOOH$; n es 0 - 2.

30 De manera adecuada, la presente invención se refiere al compuesto definido en la fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G), (I)(H), (I)(J), (I)(K), (I)(M) o (I)(N).

De manera adecuada, se divulgan compuestos seleccionados de un grupo que consiste en:

5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1*H*-indazol-3-amina;

4,4'-di-4-piridinil-6,6'-biquinolina;

3-(4-morfolinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;

35 2-amino-*N*-metil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

2-amino-*N,N*-dimetil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-2-piridinamina;

6-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-4-(4-piridinil)quinolina;

40 6-(1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-4-(4-piridinil)quinolina;

3-(1-piperidinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;

2-amino-*N*-etil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

2-amino-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-metil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

2-amino-*N*-(3-piridinilmetil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

45 2-amino-*N*-3-piridinil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

2-amino-*N*-fenil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

- 2-amino-*N*-(3-hidroxipropil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 3-(1-piperazinisulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
 3-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]sulfonil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
 2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)propil]-3-piridinasulfonamida;
 5 3-[(3-amino-1-*H*-pirazol-1-il)sulfonil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
 3-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
 2-[4-({2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)sulfonil}-1-piperazinil]etanol;
 2-amino-*N*-(2,4-difluorofenil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 10 2-amino-*N*-2-piridinil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-*N*-4-piridinil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 3-[[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]sulfonil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
 2-amino-*N*-[2-(metiloxi)etil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
N,N-dimetil-3-(4-morfolinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
 15 *N*-metil-3-(4-morfolinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
N-etil-3-(4-morfolinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
N,N-dietil-3-(4-morfolinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
 6-[6-(etiloxi)-5-(4-morfolinilsulfonil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-[6-(metiloxi)-5-(4-morfolinilsulfonil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
 20 3-metil-7-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina 1,1-dióxido;
 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3,4-dihidro-1(2*H*)-isoquinolinona;
 4-(4-piridinil)-6-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)quinolina;
 6-(1-*H*-indazol-5-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1-*H*-indazol-3-amina;
 25 4-(4-piridinil)-6-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)quinolina;
 6-(1-*H*-indazol-6-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
 ácido {3-oxo-6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2,3-dihidro-1-*H*-isoindol-1-il}acético;
 4-(4-piridinil)-6-(7-*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)quinolina;
 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,3-dihidro-2-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona;
 30 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil][1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona;
 6-(1-*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
 4-(4-piridinil)-6-(1-*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)quinolina;
 6-(1-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-(1-oxido-3-piridinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
 35 4-(4-piridinil)-6-(1-*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)quinolina;
 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1-*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina;
 6-(3-metil-1-*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)-4-(4-piridinil)quinolina;

- 2-metil-*N*-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}propanamida;
N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}acetamida;
N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}metanosulfonamida;
2-(metiloxi)-*N*-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}acetamida;
- 5 6-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il-4-(4-piridinil)quinolina;
5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ona;
6-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
6-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
3-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4-quinolinil]bencenosulfonamida;
- 10 7-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2*H*-pirido[3,2-*b*] [1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;
4-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona;
2-amino-*N,N*-dimetil-5-[2-metil-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
2-amino-5-[8-fluoro-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-*N,N*-dimetil-3-piridinasulfonamida;
2-amino-*N,N*-dimetil-5-[8-metil-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 15 2-amino-5-[7-fluoro-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-*N,N*-dimetil-3-piridinasulfonamida;
5-[5-fluoro-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
5-[7-metil-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
5-[5-metil-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
4-(4-piridinil)-6-[5-(trifluorometil)-3-piridinil]quinolina;
- 20 (4,6-di-4-piridinil)quinolina;
6-(3-piridinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
6-(2-piridinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
6-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
6-(2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
- 25 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona;
2-etil-6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-4(1*H*)-pirimidinona;
7-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-quinoxalinol;
2-(4-morfolinil)-7-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]quinoxalina;
4-(4-morfolinil)-6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]quinazolina;
- 30 1-fenil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona;
1-(3-metilfenil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona;
1-(3-clorofenil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona;
1-metil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona;
N-(2,4-difluorofenil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 35 6-(1*H*-indol-5-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
6-(1*H*-indol-6-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona;

- 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona;
 7-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-4(1*H*)-quinazolinona;
 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-4(1*H*)-quinazolinona;
 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-benzisotiazol-3(2*H*)-ona 1,1-dióxido;
- 5 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona;
 6-(1,3-benzoxazol-5-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
 7-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazina-2,3-diona;
 3-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinacarboxamida;
 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinamina;
- 10 4-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]tieno[2,3-*c*]piridina-2-carboxamida;
 4-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxilato de metilo;
 4-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxamida;
 6-(1*H*-benzimidazol-2-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
- 15 6-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-(1*H*-purin-8-il)-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il-4-(4-piridinil)quinolina;
 1-{6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}-1-propanona;
- 20 6-(4-piridazinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
 1-{6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}-1-propanol;
 4-(1-piperidinil)-6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)quinolina;
 4-(4-morfolinil)-6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)quinolina;
 4-(4-metil-1-piperazinil)-6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)quinolina;
- 25 4-(4-piridazinil)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)quinolina;
 6-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-4-(1-piperidinil)quinolina;
 6-(1*H*-imidazo [4,5-*b*]piridin-6-il)-4-(4-morfo linil)quinolina;
 2-amino-5-{4-[3-(aminosulfonil)fenil]-6-quinolinil}-*N,N*-dimetil-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-*N,N*-dimetil-5-[4-(2-metil-4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 30 2-amino-5-(4-{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-6-quinolinil)-*N,N*-dimetil-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-*N,N*-dimetil-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-*N,N*-dimetil-5-[4-(1*H*-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-*N,N*-dimetil-5-(4-fenil-6-quinolinil)-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-*N,N*-dimetil-5-[4-(1*H*-pirazol-3-il)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 35 2-amino-5-[4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-6-quinolinil]-*N,N*-dimetil-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-5-(4-{3-[(aminosulfonil)metil]fenil}-6-quinolinil)-*N,N*-dimetil-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-5-[4-(3-cianofenil)-6-quinolinil]-*N,N*-dimetil-3-piridinasulfonamida;

- 2-amino-5-[4-[5-(aminosulfbnil)-3-piridinil]-6-quinolinil]-N,N-dimetil-3-piridinasulfonamida;
 5,5'-(4,6-quinolinadiil)di(3-piridinasulfonamida);
 2-amino-N,N-dimetil-5-[4-(3-[(1-metiletil)amino]sulfonil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-N,N-dimetil-5-[4-(3-[(metilamino)sulfonil]fenil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 5 2-amino-N,N-dimetil-5-[4-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-(3-cianofenil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-(2-metil-4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 10 5-[4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-(1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-(4-{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-6-quinolinil)-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-[2-(4-morfolinilmetil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 15 5-[4-[2-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-[2-(4-morfolinil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 4'-(4-piridinil)-3,4-dihidro-6,6'-biquinolin-2(1H)-ona;
 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona;
 2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinacarbaldéido;
- 20 acetato de {2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}metilo;
 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2,3-piridinadiamina;
 2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinacboxamida;
 6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]pirido[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 5-{ 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 25 7-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]pirido[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 6-[5-(1H-pirazol-5-il)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
 N-(2,4-difluorofenil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinacboxamida;
 6-[2-(metiloxi)-4-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 30 4-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinol;
 6-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
 {6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinil}metanol;
 6-(2-cloro-4-piridinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
 4-(4-piridinil)-6-(5-pirimidinil)quinolina;
- 35 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2(1H)-pirimidinona;
 6-[2,6-bis(metiloxi)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;

- 6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 6-(6-cloro-3-piridinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
- 6-[6-(etiloxi)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- N,N-dimetil-3-({5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinil}oxi)-1-propanamina;
- 5 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinacarboxamida;
- 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinacarboxilato de metilo;
- N- {5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinil}acetamida;
- N-[2-(4-morfolinil)etil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina;
- 6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 10 6-[5-(metiloxi)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 6-(6-fluoro-3-piridinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
- 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-pirimidinecarbonitrilo;
- 6-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinacarbonitrilo;
- 15 6-[6-(metiloxi)-2-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 6-[5-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 6-[4-(metiloxi)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 6-[5-(4-morfolinilsulfonil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 7-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
- 20 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinacarbaldéido;
- 6-(4-cloro-3-piridinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
- 4-(4-piridinil)-6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-3-piridinil]quinolina;
- N-metil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 25 N,N-dimetil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 6-[4-metil-6-(metiloxi)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- N- {4-metil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinil}acetamida;
- 6-(4-metil-3-piridinil)-4-(4-piridinil)quinolina;
- 6-[5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 30 2-amino-N-(4-piridinilmetil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 2-amino-N,N-dietil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-(1-pirrolidinilsulfonil)-2-piridinamina;
- 2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-3-piridinasulfonamida;
- 6-[6-(metilsulfonil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- 35 2-amino-N-(fenilmetil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 2-amino-N-(2-hidroxietil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 1-({2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}sulfonil)-4-piperidinol;

- 2-amino-N-(2-aminoetil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 6-[5-(metiltio)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
 6-[5-(metilsulfonil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
 2-amino-N-(2-hidroxietil)-N-metil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 5 2-amino-N-ciclopropil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 2-amino-N-1,3-benzodioxol-5-il-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 N,N-dietil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 1-({5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}sulfonil)-4-piperidinol;
 4-(4-piridinil)-6-[5-(1-pirrolidinilsulfonil)-3-piridinil]quinolina;
- 10 N-(2-hidroxietil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 N-(fenilmetil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-3-piridinasulfonamida;
 6- {5-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]-3-piridinil}-4-(4-piridinil)quinolina;
 N-ciclopropil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 15 N-[2-(metiloxi)etil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 N-fenil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 N-1,3-benzodioxol-5-il-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 N-(3-piridinilmetil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 N-2-piridinil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 20 N-(2-clorofenil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 N-ciclohexil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 N-[2-(metiloxi)fenil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 2,4-difluoro-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
 1-metil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1*H*-imidazol-4-sulfonamida;
- 25 *N*{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-2-tiofenosulfonamida;
 3,5-dimetil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-4-isoxazolsulfonamida;
 3,4-bis(metiloxi)-*N*{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
 2-metil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1-propanosulfonamida;
N{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}ciclopropanosulfonamida;
- 30 *N*{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
N{2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida; y
 1-fenil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}metanosulfonamida;
 5-[4-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
 5-[4-[3-(aminosulfonil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 35 5- {4-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-6-quinolinil}-3-piridinasulfonamida;
 N-(ciclopropilsulfonil)-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}ciclopropanosulfonamida;
 N-(2,4-difluorofenil)-5-[4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;

ES 2 547 256 T3

- N-metil-N-fenil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- N-(2,4-difluorofenil)-5-(4-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il})-6-quinolinil)-3-piridinasulfonamida;
- N-(2,4-difluorofenil)-5-[4-(4-isoquinolinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- N-fenil-N'-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}urea;
- 5 2-[4-[6-(5-[[2,4-difluorofenil]amino]sulfonil)-3-piridinil]-4-quinolinil]-1H-pirazol-1-il}acetamida;
- N-{5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- 4'-(4-piridinil)-3,6'-biquinolina;
- N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}benzamida;
- 5-[4-(1-benzofuran-2-il)-6-quinolinil]-N-(2,4-difluorofenil)-3-piridinasulfonamida;
- 10 6-[5-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina;
- N,N-dietil-2-oxo-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3-piridinasulfonamida;
- 4-ciano-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-metil-N-fenil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinacarboxamida;
- N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}etanosulfonamida;
- 15 4-(metiloxi)-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- 4-(1-metiletil)-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- 2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinamina;
- 4-fluoro-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-{5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinil}-2,4-difluorobencenosulfonamida;
- 20 1-metil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1H-pirazol-3-sulfonamida;
- 2-fluoro-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-{2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-{2-metil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-{2-ciano-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- 25 2-metil-5-nitro-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1H-pirazol-4-sulfonamida;
- N-{2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-2-metil-5-nitrobencenosulfonamida;
- N-{2-cloro-5-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-{2-cloro-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- 30 3-nitro-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinil}bencenosulfonamida;
- 2-metil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- 2,4-difluoro-N-{5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- 5-fluoro-2-metil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-{2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-3-nitrobencenosulfonamida;
- 35 N-{2-cloro-5-[4-(2-metil-4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
- N-{2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-2-metilbencenosulfonamida;
- N-{2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-3-fluorobencenosulfonamida;

ES 2 547 256 T3

- N-(2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)-2-tiofenosulfonamida;
- N-(2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)ciclopropanosulfonamida;
- N-(2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)-5-fluoro-2-metilbencenosulfonamida;
- N-(2-cloro-5-[4-[3-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 5 N-(2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)-3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonamida;
- 2,4-difluoro-N-(5-[4-[3-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 2,4-difluoro-N-(5-[4-(2-metil-4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 3-(metiloxi)-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-[4-(cianometil)fenil]-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida;
- 10 3-fluoro-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-(2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-(2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)-2,4-difluorobencenosulfonamida;
- 3-nitro-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-(5-[4-(1-benzofuran-2-il)-6-quinolinil]-3-piridinil)-2,4-difluorobencenosulfonamida;
- 15 3-ciano-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-(2-idroxi-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-(5-[4-(1-benzofuran-2-il)-6-quinolinil]-2-cloro-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 20 N-metil-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)benzamida;
- 2,4-difluoro-N-(5-[4-(4-fluorofenil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-metil-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 2,4-difluoro-N-(5-[4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 2,4-difluoro-N-(5-[4-(2-fluorofenil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 25 2,4-difluoro-N-(5-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 2,4-difluoro-N-(5-[4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 1-metil-5-(((5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)amino)sulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
- 5-bromo-2-(metiloxi)-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 5-(5-isoxazolil)-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)-2-tiofenosulfonamida;
- 30 2,4-difluoro-N-(5-[4-(3-fluorofenil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 2,4-difluoro-N-(5-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- 2-cloro-4-ciano-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-[5-(4-[3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-6-quinolinil]-3-piridinil)-2,4-difluorobencenosulfonamida;
- N-[5-(4-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-6-quinolinil]-3-piridinil)-2,4-difluorobencenosulfonamida;
- 35 1,2-dimetil-N-(5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- 3-[6-(5-(((2,4-difluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-4-quinolinil]benzamida;
- 4-[6-(5-(((2,4-difluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-4-quinolinil]benzamida;

- N- {4-[6-(5-[[2,4-difluorophenil]sulfonil]amino)-3-piridinil]-4-quinolinil]fenil}acetamida;
 N- {3-[6-(5-[[2,4-difluorophenil]sulfonil]amino)-3-piridinil]-4-quinolinil]fenil}acetamida;
 6-(4-morfolinil)-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-3-piridinasulfonamida;
 2-fluoro-4-metil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
 5 N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-2-furansulfonamida;
 1,3-dimetil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 N- {5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}ciclohexanesulfonamida;
 N-[5-(4-ciclopentil-6-quinolinil)-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 10 2,5-dicloro-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
 3-ciano-4-fluoro-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
 N- {5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1-pirrolidinesulfonamida;
 (5Z)-5-((5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil)metilideno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
 N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}ciclopropanosulfonamida;
 15 N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-2-piridinasulfonamida;
 1,2-dimetil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1H-imidazol-5-sulfonamida;
 1-metil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 1,3,5-trimetil-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 N-{2-(etiloxi)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
 20 N,N-dimetil-N'-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}sulfamida;
 N-{2-cloro-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}-2,4-difluorobencenosulfonamida;
 N-{2-cloro-1-oxido-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
 N-{6-metil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;
 N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}metanosulfonamida;
 25 N-{2-cloro-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}metanosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida;

y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 También se divulga a un procedimiento de tratamiento de cáncer, que comprende coadministrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en: agentes anti-microtúbulos, complejos de coordinación con platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de la tirosina cinasa no receptora, agentes inmunoterápicos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

35 También se divulga un procedimiento de tratamiento de cáncer, que comprende coadministrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un inhibidor de la ruta de transducción de señales, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en: inhibidor de la tirosina cinasa receptora, inhibidor de la tirosina cinasa no receptora, bloqueador del dominio SH2/SH3, inhibidor de la serina/treonina cinasa, inhibidor de la fosfotidil inositol-3 cinasa, inhibidor de la señalización de mio-inositol e inhibidor del oncogén Ras.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se

persiga, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su ámbito cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Los compuestos de Fórmula (I) están incluidos en las composiciones farmacéuticas de la invención.

Definiciones

Por la expresión “amino sustituido”, como se usa en la presente memoria, se entiende –NR₃₀R₄₀, en la que cada R₃₀ y R₄₀ está seleccionado independientemente de un grupo que incluye hidrógeno, alquilo C₁-C₆, acilo, cicloalquilo C₃-C₇, en la que al menos uno de R₃₀ y R₄₀ no es hidrógeno.

Por el término “acilo”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se entiende -C(O)(alquilo), -C(O)(cicloalquilo), -C(O)(arilo) o -C(O)(heteroarilo), en las que los grupos heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos.

Por el término “arilo”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se entiende un sistema de anillos hidrocarbonados aromáticos. El sistema de anillos puede ser monocíclico o policíclico condensado (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.). En varias realizaciones, el anillo arilo monocíclico es C₅-C₁₀, C₅-C₇ o C₅-C₆, donde estos números de carbonos se refieren al número de átomos de carbono que forman el sistema de anillos. Un sistema de anillos C₆, es decir, un anillo fenilo, es un grupo arilo adecuado. En varias realizaciones, el anillo policíclico es un grupo arilo bicíclico, donde son grupos arilo bicíclicos adecuados C₈-C₁₂ o C₉-C₁₀. Un anillo naftilo, que tiene 10 átomos de carbono, es un grupo arilo policíclico adecuado.

Por el término “heteroarilo”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se entiende un sistema de anillos aromáticos que contiene carbono(s) y al menos un heteroátomo. El grupo heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 10 heteroátomos. Un anillo heteroarilo policíclico puede contener uniones de anillos condensados, espiro o enlazados, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbono y heteroátomos). Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero sin limitación: benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol y tiofeno.

Por la expresión “heteroarilo monocíclico”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se entiende un anillo heteroarilo monocíclico que contiene 1-5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos.

Por el término “alquilcarboxi”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se entiende -(CH₂)_nCOOR⁸⁰, en la que R⁸⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y n es 0-6.

Por el término “alcoxi”, como se usa en la presente memoria, se entiende -O(alquilo), incluyendo -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OC(CH₃)₃, donde el alquilo es como se ha descrito en la presente memoria.

Por el término “alquiltio”, como se usa en la presente memoria, se entiende -S(alquilo), incluyendo -SCH₃, -SCH₂CH₃, donde el alquilo es como se ha descrito en la presente memoria.

Por el término “cicloalquilo”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se entiende un grupo C₃-C₁₂ cíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático.

Los ejemplos de sustituyentes cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, como se usan en la presente memoria, incluyen: ciclohexilo, aminociclohexilo, ciclobutilo, aminociclobutilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 2-etilciclohexilo, propil-4-metoxiciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4-carboxiciclohexilo, ciclopropilo, aminociclopentilo y ciclopentilo.

Por el término “heterocicloalquilo”, como se usa en la presente memoria, se entiende un anillo heterocíclico, monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático, que contiene al menos un carbono y al menos un heteroátomo. Los anillos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen: piperidina, piperazina, pirrolidina y morfolina. Los anillos heterocíclicos policíclicos ejemplares incluyen quinuclidina.

Por el término “sustituido”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se entiende que el resto químico objeto tiene de uno a cinco sustituyentes, adecuadamente de uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, amino, urea, trifluorometilo, -(CH₂)_nCOOH, cicloalquilo C₃-C₇, amino sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, aciloxi, acilo, acilamino, aminoacilo, arilamino, nitro, oxo, -CO₂R₅₀, -SO₂R₇₀, -NR₅₀SO₂R₇₀, NR₅₀C(O)R₇₅ y -CONR₅₅R₆₀, en las que cada uno de R₅₀ y R₅₅ está seleccionado independientemente de: hidrógeno, alquilo y cicloalquilo C₃-C₇; R₅₅ y R₆₀ pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo; n es de 0 a 6; R₇₅ está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇,

- cicloalquilo C₃-C₇ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, heterocicloalquilo C₁-C₆, alcoxi, ariloxi y heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido; cada R60 y R70 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, arilamino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo, -(CH₂)_nCOOH, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_nCOOH, o heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_nCOOH.
- 5
- 10 Por el término "sustituido", cuando se hace referencia a él en la definición de R60, R70, R75, "arilamino" y "ariloxi", se entiende que el resto químico sujeto tiene de uno a cinco sustituyentes, adecuadamente de uno a tres, seleccionados entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, trifluorometilo, -(CH₂)_nCOOH, amino, amino sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, aciloxi, acilo, acilamino y nitro y n es 0-6.
- 15 Por el término "aciloxi", como se usa en la presente memoria, se entiende -OC(O)alquilo, donde el alquilo es como se ha descrito en la presente memoria. Los ejemplos de sustituyentes aciloxi, como se usan en la presente memoria, incluyen: -OC(O)CH₃, -OC(O)CH(CH₃)₂ y -OC(O)(CH₂)₃CH₃.
- 20 Por el término "acilamino", como se usa en la presente memoria, se entiende -N(H)C(O)alquilo, -N(H)C(O)(cicloalquilo), donde el alquilo es como se ha descrito en la presente memoria. Los ejemplos de sustituyentes N-acilamino, como se usan en la presente memoria, incluyen: -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)CH(CH₃)₂ y -N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃.
- Por el término "aminoacilo", como se usa en la presente memoria, se entiende -C(O)N(alquilo)_n, -C(O)N(cicloalquilo)_n, donde el alquilo es como se ha descrito en la presente memoria y n es 1 - 2.
- Por el término "ariloxi", como se usa en la presente memoria, se entiende -O(arilo), -O(arilo sustituido), -O(heteroarilo) o -O(heteroarilo sustituido).
- 25 Por el término "arilamino", como se usa en la presente memoria, se entiende -NR⁸⁰(arilo), -NR⁸⁰(arilo sustituido), -NR⁸⁰(heteroarilo) o -NR⁸⁰(heteroarilo sustituido), en las que R⁸⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇.
- Por el término "heteroátomo", como se usa en la presente memoria, se entiende oxígeno, nitrógeno o azufre.
- Por el término "halógeno", como se usa en la presente memoria, se entiende un sustituyente seleccionado de bromuro, yoduro, cloruro y fluoruro.
- 30 Por el término "alquilo" y derivados del mismo y en todas las cadenas de carbonos que se usan en la presente memoria, incluyendo cadenas alquilo definidas por el término "-(CH₂)_n", "-(CH₂)_m" y similares, se entiende una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada o insaturada y, a menos que se indique de otro modo, la cadena de carbonos contendrá de 1 a 12 átomos de carbono.
- 35 Por la expresión "alquilo sustituido", como se usa en la presente memoria, se entiende un grupo alquilo sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, trifluorometilo, alquilcarboxi, amino, amino sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, aciloxi, acilo, acilamino, carbamato, urea, sulfonamato, cicloheteralquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ y nitro.
- Ejemplos de sustituyentes alquilo y alquilo sustituido, como se usan en la presente memoria, incluyen:
- 40 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂-CF₃, -C≡C-C(CH₃)₃, -C≡C-CH₂-OH, ciclopropilmetilo, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-NH₂, -C≡C-C₆H₅, -C≡C-C(CH₃)₂-OH, -CH₂-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH₂-OH, piperidinilmetilo, metoxifeniletilo, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH=CH₂ y -C≡C-CH₃.
- 45 Por el término "tratar" y derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se entiende tratamiento profiláctico y terapéutico. Tratamiento profiláctico se refiere a la instauración de medidas para proteger a una persona de una enfermedad a la que él o ella se ha, o puede haberse, expuesto. También se denomina *tratamiento preventivo*.
- 50 Por el término "coadministrar" y derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se entiende administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial por separado de un compuesto inhibidor de PI3 cinasa, como se describe en la presente memoria, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales. La expresión "ingrediente o ingredientes activos adicionales", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido porque demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento. De manera adecuada, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran con estrecha proximidad temporal entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede

administrarse por vía oral.

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

5 En las Fórmulas (V) a (X), cuando se representa un enlace "punteado" entre dos átomos, debe entenderse que dicho enlace puede ser un enlace sencillo o un doble enlace. Un sistema de anillos que contiene tales enlaces puede ser aromático o no aromático.

10 Ciertos compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden existir de otra manera en forma de dos enantiómeros o dos o más diastereoisómeros. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas de enantiómeros/diastereoisómeros así como
 15 enantiómeros/diastereoisómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoisoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del ámbito de la invención isómeros individuales de los compuestos representados por la Fórmula I o II anteriores, así como mezclas completa o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las Fórmulas anteriores en forma de mezclas con isómeros de los mismos, donde uno o más centros quirales están invertidos. Además, un ejemplo de un posible tautómero es un sustituyente oxo en lugar de un sustituyente hidroxilo. Además, como se ha
 20 indicado anteriormente, se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros están dentro del ámbito de los compuestos de Fórmula I o II.

Los compuestos de Fórmula (I) se incluyen en las composiciones farmacéuticas de la invención. Cuando está presente un grupo -COOH o -OH, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, metilo, etilo, pivaloiloximetilo y similares para -COOH, y acetato, maleato y similares para -OH, y estos ésteres son conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis, para su uso como formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de profármacos.

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

30 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son adecuados para la modulación, particularmente la inhibición de la actividad de fosfatoinosítido 3-cinasas (PI3K), convenientemente la fosfatoinosítido 3-cinasa α (PI3K α). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de trastornos que están mediados por PI3K. Dicho tratamiento implica la modulación - particularmente la inhibición o la regulación negativa - de las fosfatoinosítido 3-cinasas.

35 De forma adecuada, los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral, tal como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardiaca, disfunción de miocitos cardiacos, elevación de la presión sanguínea o vasoconstricción.

De forma adecuada, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarios o enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral tal como meningitis o encefalitis.

45 De forma adecuada, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía o estados isquémicos.

De forma adecuada, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardiaca, disfunción de miocitos cardiacos, elevación de la presión sanguínea o vasoconstricción.

50 De forma adecuada, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, apoplejía, estados isquémicos, isquemia-reperfusión, agregación/activación plaquetaria, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis invasiva, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, sepsis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón, e inflamación de las vías respiratorias pulmonares.

Como los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de la PI3 cinasa, particularmente los compuestos que inhiben PI3K α , selectivamente o junto con uno o más de PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ , presentan utilidad terapéutica en el tratamiento de cánceres.

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

10 De forma adecuada, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de cánceres en un mamífero, incluyendo un ser humano, donde el cáncer se selecciona entre: leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica de células T aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia.

De forma adecuada, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de cánceres en un mamífero, incluyendo un ser humano, donde el cáncer se selecciona entre: linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.

20 De forma adecuada, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de cánceres en un mamífero, incluyendo un ser humano, donde el cáncer se selecciona entre: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.

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

35 Típicamente, en el tratamiento de cánceres de la presente invención puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando. Pueden encontrarse ejemplos de estos agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de Febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona con experiencia normal en la técnica podría determinar las combinaciones de agentes que serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes anti-microtubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterápicos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

50 Son ejemplos del ingrediente o ingredientes activos adicionales (agentes antineoplásicos) para su uso en combinación o coadministrados con los compuestos inhibidores de la AKT de la presente invención agentes quimioterapéuticos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

la represión de la médula ósea.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y

carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de las dosis más comunes de la bleomicina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 El metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el

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

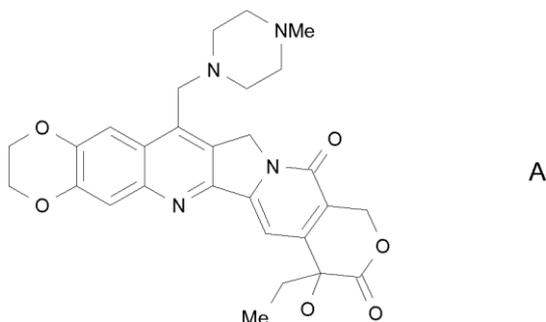
Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o están en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas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

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

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

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

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



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

Hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres, ya que existe una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos de hormonas útiles en el tratamiento de cánceres incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfomas malignos y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasas tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasteride y dutasteride, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de receptores de

estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos N.º 5,681,835, 5,877,219 y 6,207,716, útiles en el tratamiento de carcinomas de mama dependientes de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o de hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y leuprolida.

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

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

Las tirosina cinasas asociadas a receptores son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión al ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina cinasa. Las tirosina cinasas asociadas a receptores están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se conocen con el nombre de receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que una activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, una actividad aberrante de un receptor de factor de crecimiento cinasa, por ejemplo, por sobre-expresión o mutación, tiene como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de estas cinasas se ha asociado con el crecimiento maligno de tejidos. Por consiguiente, los inhibidores de estas cinasas podrían proporcionar procedimientos de tratamiento de cánceres. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFr), tirosina cinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y dominios de homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento semejante a insulina-I (IGFI), factor estimulador de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función de receptores de factores de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C., Expág. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, N.º 2 Febrero de 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las tirosina cinasas que no son cinasas de receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina cinasas no asociadas a receptores. Las tirosina cinasas no asociadas a receptores para usar en la presente invención, que son dianas o dianas potenciales de fármacos contra el cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), tirosina cinasa de Bruton y Bcr-Abl. Se describen estas cinasas no asociadas a receptores y agentes que inhiben la función de tirosinas cinasas no asociadas a receptores en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 – 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueantes del dominio SH2/SH3 son agentes que impiden la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo la subunidad p85 de PI3-K, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAPÁG. Se describen dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos contra el cáncer en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Inhibidores de Serina/Treonina Cinasas incluyendo bloqueantes de la cascada de la cinasa MAP que incluyen bloqueantes de cinasas Raf (rafk), Cinasa Regulada por Mitógenos o por señales Extracelulares (MEK) y Cinasas Reguladas por señales Extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de la proteína cinasa C incluyendo bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Cinasas de la familia Ikb (IKKa, IKKb), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de la cinasa akt, y cinasas de receptores de TGF beta. Estas Serina/Treonina cinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60, 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27. Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; patente de Estados Unidos N.º 6,268,391; y Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

También pueden ser útiles en la presente invención inhibidores de miembros de la familia de la fosfatidil inositol-3 cinasa incluyendo bloqueantes de la PI3-cinasa, ATM, DNA-PK y Ku. Estas cinasas se describen en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.PÁG. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son de interés en la presente invención inhibidores de la señalización de Mio-inositol tales como bloqueantes de la fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Se describen estos inhibidores de señales en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

5 Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores del oncogén Ras. Estos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesil transferasa, geranyl-geranyl transferasa, y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que estos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen el mutante ras de tipo silvestre, actuando de esta manera como agentes contra la proliferación. Se describe la inhibición del oncogén Ras en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, PÁG. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102; y *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

15 Como se ha mencionado anteriormente, también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales anticuerpos antagonistas de la unión de ligando de cinasas asociadas a receptores. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión al ligando extracelular de tirosina cinasas asociadas a receptores. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® erbB2 (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

25 También pueden ser útiles en la presente invención inhibidores de la angiogénesis de cinasas no asociadas a receptores. Anteriormente se han descrito inhibidores de VEGFR y TIE2 relacionados con la angiogénesis en relación con inhibidores de la transducción de señales (los dos receptores son tirosina cinasas asociadas a receptores). La angiogénesis en general está asociada con la señalización erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por consiguiente, pueden usarse inhibidores de tirosina cinasas no asociadas a receptores en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF que no reconocen a VEGFR (la tirosina cinasa asociada a receptores), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña ($\alpha_v\beta_3$) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no-RTK) también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos descritos. (Véase Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

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

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

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

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

60

inmunoterápicos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

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

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

Ensayos Biológicos

20 **Ensayo de PI3K alfa en microesferas Leadseeker SPA**

Los compuestos de la presente invención se ensayaron de acuerdo con los siguientes ensayos y se consideraron inhibidores de PI3 cinasas, particularmente de PI3K α . Los compuestos ejemplificados se ensayaron y se consideraron activos contra PI3K α . Los valores de CI₅₀ variaban de aproximadamente 1 nM a 10 μ M. La mayoría de los compuestos estaban por debajo de 500 nM; los compuestos más activos estaban por debajo de 10 nM.

25 El compuesto del Ejemplo 249 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de CI₅₀ igual a 1,6 nM contra PI3K α .

El compuesto del Ejemplo 252 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de CI₅₀ igual a 0,8 nM contra PI3K α .

30 El compuesto del Ejemplo 263 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de CI₅₀ igual a 7,9 nM contra PI3K α .

El compuesto del Ejemplo 289 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de CI₅₀ igual a 2,5 nM contra PI3K α .

El compuesto del Ejemplo 154 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de CI₅₀ igual a 316 nM contra PI3K α .

35 El compuesto del Ejemplo 156 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de CI₅₀ igual a 79 nM contra PI3K α .

El compuesto del Ejemplo 224 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de CI₅₀ igual a 1000 nM contra PI3K α .

Principio del ensayo

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

Protocolo de ensayo

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

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

Ensayos celulares

15 DÍA 1

- Poner las células en placas antes del mediodía
 - 10K células/pocillo en placas de 96 pocillos transparentes de fondo plano (*f.v. 105 ul*)
 - Los últimos cuatro pocillos de la última columna reciben solo medio
 - Poner en un incubador a 37 °C durante una noche

20 • Placa del compuesto

- Preparar en placas de 96 pocillos de fondo redondo de polipropileno; 8 compuestos por placa, titulaciones 11-pt de cada uno (dilución en serie 3x), DMSO en la última columna (0,15% f.c. en las células)
- 15 ul en el primer pocillo, 10 ul de DMSO en el resto; coger 5 ul del primer pocillo y mezclar en el siguiente, continuar a lo largo de la placa (*excluyendo la última columna*); cerrar con la tapa y poner a 4 °C

25 DÍA 2

- Sacar inhibidores de tampón de lisis (4 °C/-20 °C) y placas de compuesto (4 °C), descongelar en la mesa de trabajo; preparar tampón de lavado 1x Tris (WB) para rellenar el depósito del lavador de placas y completar las reservas de la mesa de trabajo (uso de MiliQ), encender la centrífuga para permitir que se enfríe

- Bloquear las placas de MSD

30 ○ Preparar 20 ml de solución de bloqueo al 3%/placa (600 mg de bloqueante A en 20 ml de WB), añadir 150 ul/pocillo e incubar a TA durante al menos 1 h

- Añadir compuesto (mientras se produce el bloqueo)

- Añadir 300 ul de medio de crecimiento (RPMI con Q, 10% de FBS) por pocillo (682x dilución de compuesto) a cada placa de compuesto

35 ○ Añadir 5 ul de dilución de compuesto en cada pocillo (*f.v. 110 ul*) en placas duplicadas

- Poner en un incubador a 37 °C durante 30 min

- Realizar lisados

- Preparar tampón de Lisis MSD; para 10 ml, añadir 200 ul de solución de inhibidor de proteasa y 100 ul de inhibidores de Fosfatasa I y II (*Mantener en hielo hasta que esté listo para el uso*)

40 ○ Retirar las placas después de la incubación, aspirar el medio con un lavador de placas, lavar una vez con PBS fría y añadir 80 ul de tampón de Lisis MSD por pocillo; incubar en un agitador a 4 °C durante ≥30 min

- Centrifugar en frío a 2500 rpm durante 10 min; dejar las placas en la centrífuga a 4 °C hasta que estén listas para el uso

- Ensayo AKT doble

45 ○ Lavar las placas (4x con 200 ul/pocillo de WB en el lavador de placas); golpear ligeramente las placas sobre papel secante para secarlas.

- o Añadir 60 μ l de lisados/pocillo, incubar en un agitador a TA durante 1 h
- o Durante la incubación, preparar Ab de detección (3 ml/placa; 2 ml de WB y 1 ml de solución de bloqueo con Ab a 10 nM); repetir la etapa del lavado como se ha indicado anteriormente
- 5 o Añadir 25 μ l de Ab/pocillo, incubar en un agitador a TA durante 1 h; repetir la etapa de lavado como se ha indicado anteriormente
- o Añadir 150 μ l/pocillo de 1x Tampón de Lectura (diluir 4x solución madre en ddH₂O, 20 ml/placa), leer inmediatamente
- Análisis
 - o Observar todos los puntos de datos a cada concentración de compuesto.
 - 10 o El punto de datos de la mayor concentración de inhibidor debe ser igual o mayor que 70% del control de DMSO.
 - o Los valores de CI₅₀ para los ensayos realizados por duplicado deben tener una diferencia menor del doble (sin marca en la plantilla de resumen).
 - 15 o Y min debe ser mayor de cero; si los dos mins están marcados en rojo (>35), entonces se dice que el compuesto es inactivo (CI₅₀ \geq dosis superior). Si solo se marca en rojo un min, pero es \leq 50, entonces se dice que la CI₅₀ es la indicada.
 - o No se considerará ningún punto de datos igual o mayor que 30% por fuera de la curva.

Ensayo de Crecimiento/Muerte Celular:

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

Referencias adicionales

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

Para todas las isoformas de PI3K:

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

Para PI3K γ : Documento WO 2005/011686 A1

Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del ámbito de la presente invención son útiles como inhibidores de la PI3 cinasa en mamíferos, particularmente en seres humanos, que lo necesitan.

5 La presente invención, por lo tanto, proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de la PI3 cinasa, particularmente: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares y otras afecciones que requieren modulación/inhibición de la PI3 cinasa, que comprende administrar un compuesto eficaz de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de Fórmula (I) también proporcionan un procedimiento de tratamiento de las patologías indicadas
10 anteriormente debido a su capacidad de actuar como inhibidores de PI3. El fármaco puede administrarse a un paciente que lo necesita por cualquier vía de administración convencional, incluyendo pero sin limitación la vía intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.

15 Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas de dosificación convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. De forma similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o junto con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía ampliamente, pero preferiblemente será de
20 aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

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

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

40 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los especialistas en la técnica y variarán con el inhibidor de PI3 cinasa particular que se esté usando, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de enfermedad. Otros factores que dependen del paciente particular que se está tratando harán necesario ajustar las dosificaciones, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de administración.

El procedimiento de la presente invención para inducir la actividad inhibidora de PI3 cinasa en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesita dicha actividad una cantidad eficaz para modular/inhibir la PI3 cinasa de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

45 La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso como un inhibidor de la PI3 cinasa.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

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

La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso como un inhibidor de PI3 que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad de

los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares, que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

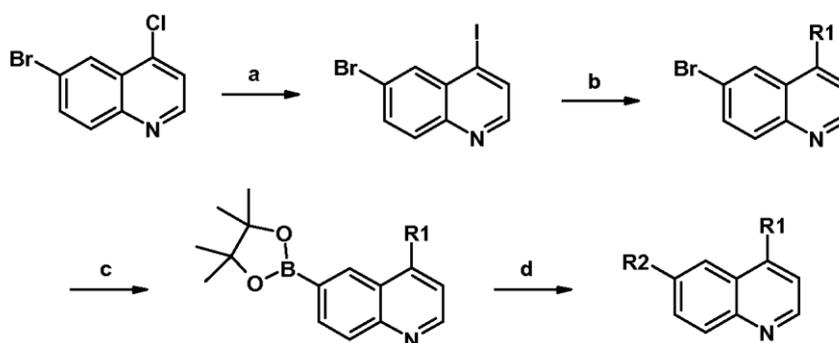
Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención puede coadministrarse con otros ingredientes activos, incluyendo compuestos que se sabe que tienen utilidad cuando se usan en combinación con un inhibidor de PI3 cinasa.

Sin elaboración adicional, se cree que un especialista en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su mayor medida. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben considerarse simplemente ilustrativos y de ninguna manera limitantes del ámbito de la presente invención.

Detalles Experimentales

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

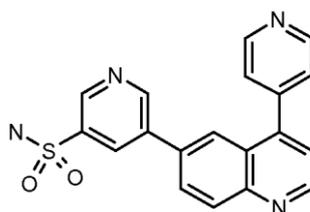
Esquema 1:



Condiciones: a) HCl 2 M en éter dietílico, THF, ta; después yoduro de sodio, propionitrilo, calentamiento a reflujo; b) bromuro de arilo (R1), catalizador de paladio, K₂CO₃ 2 M, dioxano, calentamiento; c) bis(pinacolato)diboro, acetato potásico, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento; d) bromuro de heteroarilo (R2), catalizador de paladio, NaHCO₃ acuoso saturado, dioxano, calentamiento.

Ejemplo 1

5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridasulfonamida



a) 6-bromo-4-yodoquinolina

Siguiendo el procedimiento general de Wolf, Christian et al. (SynLett 2003 12, 1801-1804), a una solución de 6-bromo-4-cloroquinolina (30 g, 0,124 mol) en THF anhidro (500 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (74 ml, 0,148 mol). Se formó inmediatamente un precipitado de color blanco. Después de agitar durante 30 min, la suspensión se concentró a vacío y se secó a vacío para proporcionar clorhidrato de 6-bromo-4-cloroquinolina en forma de un sólido de color blanquecino (34,6 g, rendimiento cuantitativo).

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo y agitador mecánico se cargó con clorhidrato de 6-bromo-4-cloroquinolina (34,6 g, 0,124 mol), yoduro de sodio anhidro (92,93 g, 0,62 mol) y propionitrilo (1 l). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a la temperatura de reflujo durante 96 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 500 ml de una solución al 10% de K₂CO₃, seguido de 200 ml de una solución al 5% de sulfito de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (600 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (41,8 g, >rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional.

CLEM $[M]^+$ = 333,8, 334,8, 336,0 y 337,0; RMN de ^1H (400 MHz, *d*-DMSO) δ ppm) = 7,98-7,96 (2 H, m), 8,14-8,16 (1 H, m), 8,23 (1 H, d), 8,53 (1 H, d).

b) 6-bromo-4-(4-piridinil)quinolina

5 Un tubo de 1 l cerrado herméticamente cargado con 6-bromo-4-yodoquinolina (11,58 g, 0,0347 mol), ácido 4-piridinaborónico (5,97 g, 0,0486 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0] (2,0 g, 0,00173 mol), carbonato potásico acuoso 2 M (152 ml) y 1,4-dioxano (152 ml) se agitó a 100 °C durante 28 h. Después de enfriar a ta, la capa orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron parcialmente a vacío. La mezcla resultante se filtró para dar el compuesto del título (9,13 g) en forma de un sólido de color castaño. El sobrenadante residual se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de acetato de etilo al 100% a metanol al 2% en acetato de etilo) para proporcionar 0,036 g más del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (9,166 g combinados, rendimiento de 92%).

CLEM $[M]^+$ = 285,9; 287,8, RMN de ^1H (400 MHz, *d*-DMSO) δ ppm) = 7,53-7,71 (3 H, m), 7,85 (1 H, s), 8,05 (1 H, d), 8,17 (1 H, d), 8,81 (2 H, d), 9,05 (1 H, d)

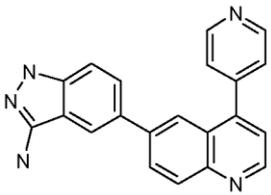
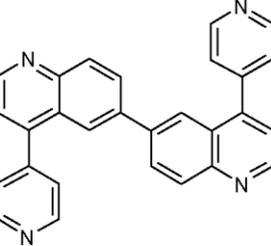
15 c) 4-(4-piridinil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Una mezcla de (6-bromo-4-(4-piridinil)quinolina (5,0 g, 17,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,9 g, 19,3 mmol), acetato potásico (5,2 g, 52,6 mmol) y aducto de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (430 mg, 0,53 mmol) en dioxano (30 ml) se calentó a 130 °C durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se enfrió y se filtró a través de Na_2SO_4 y Celite sobre sílice. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/etanol (gradiente de metanol al 0-20%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido semipuro. Mezcla (2,14 g, 64%) de ácido borónico y éster usada sin purificación adicional.

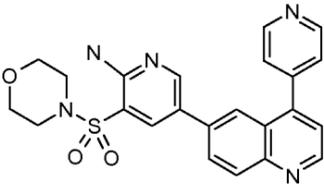
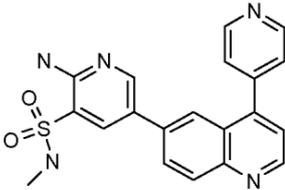
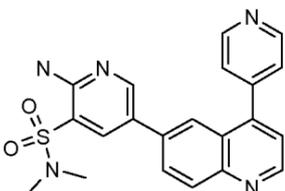
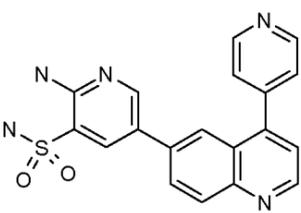
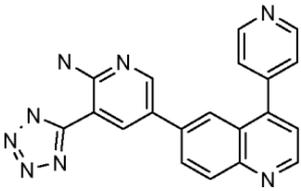
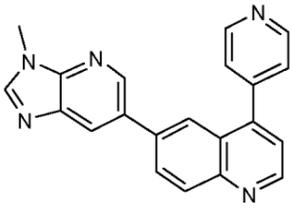
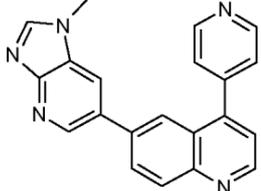
d) 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida

25 Una mezcla de 4-(4-piridinil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (250 mg, 0,75 mmol), 5-bromopiridina-3-sulfonamida (213 mg, 0,9 mmol), tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (95 mg, 0,08 mmol), NaHCO_3 acuoso saturado (2,5 ml) y dioxano (5 ml) se calentó a 120 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC Gilson de fase inversa (gradiente al 8-25% durante 6 min, TFA al 0,1% en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) seguido de neutralización con NaHCO_3 acuoso saturado y extracción en EtOAc. La evaporación proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. (85 mg, 31%). ESMS $[M+H]^+$ = 363,1

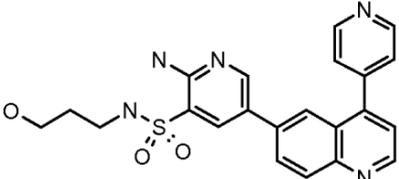
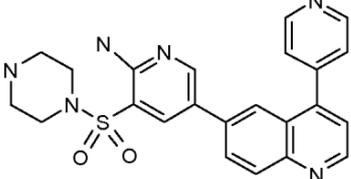
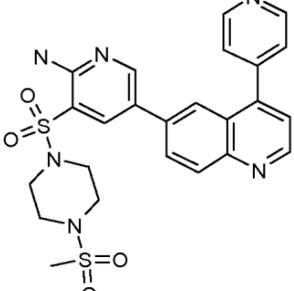
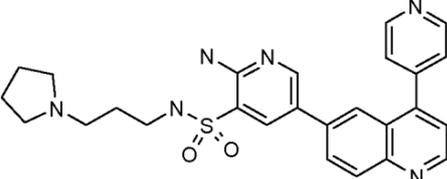
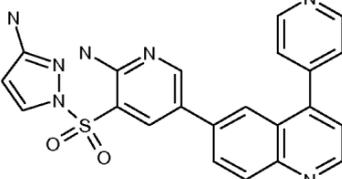
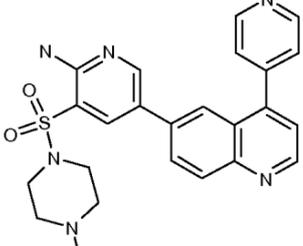
30 Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 1:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) $[M+H]^+$
Ejemplo de referencia 2		338
Ejemplo de referencia 3		411

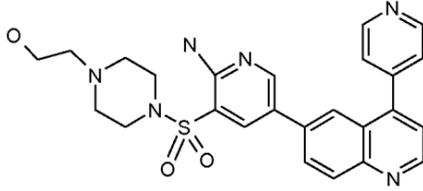
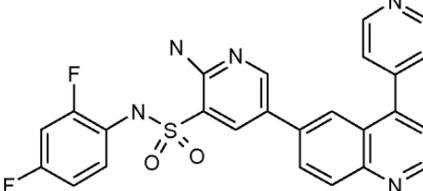
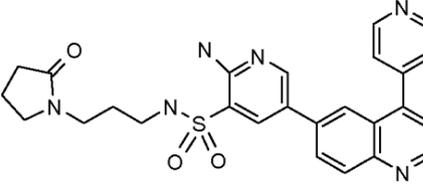
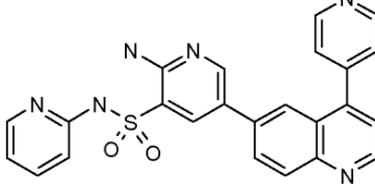
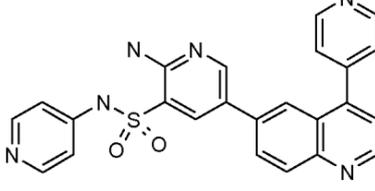
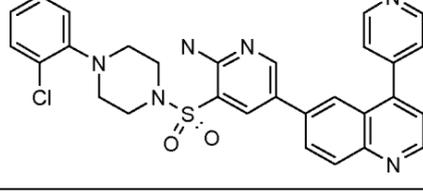
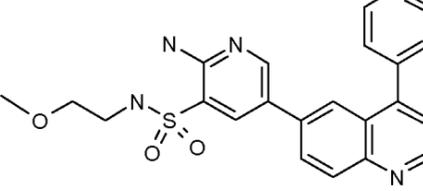
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
4		448
5		392
6		406
7		378
8		367
Ejemplo de referencia 9		338
Ejemplo de referencia 10		338

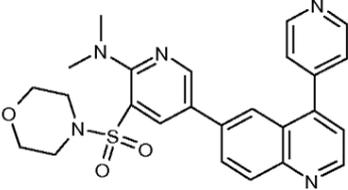
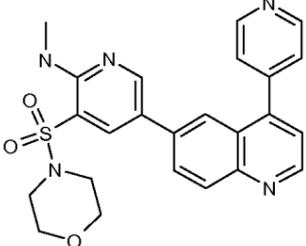
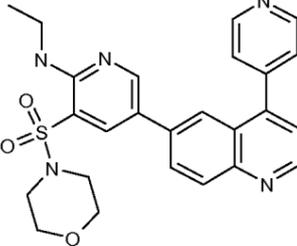
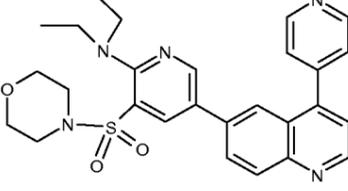
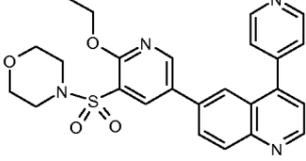
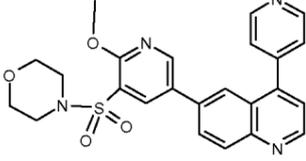
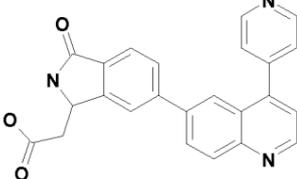
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
11		436
12		447
13		525
14		489
15		444
16		461

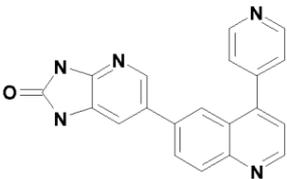
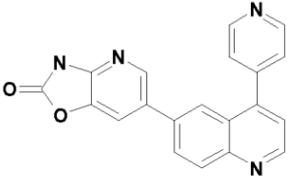
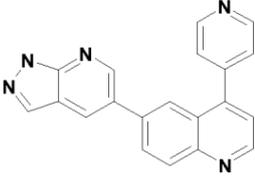
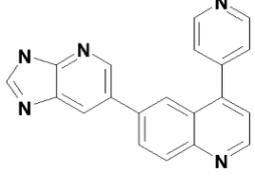
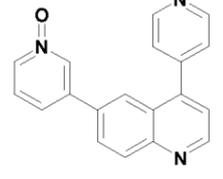
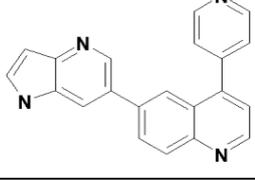
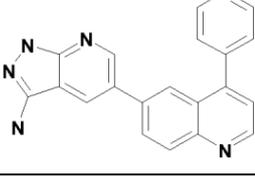
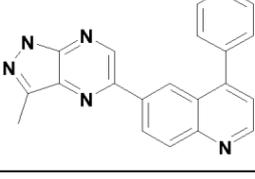
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
17		491
18		490
19		503
20		454
21		454
22		557
23		436

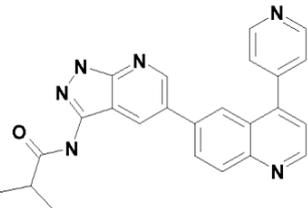
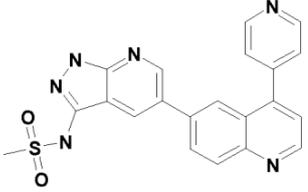
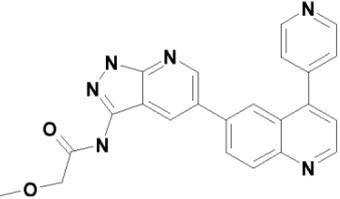
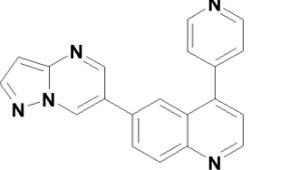
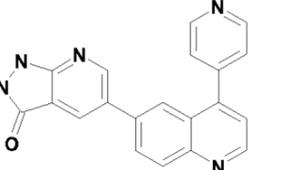
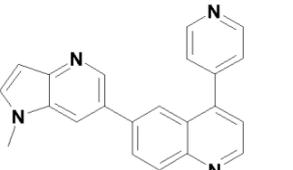
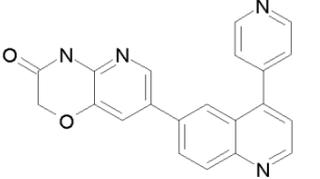
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
24		476
25		462
26		476
27		504
28		477
29		463
Ejemplo de referencia 30		396

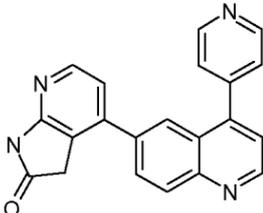
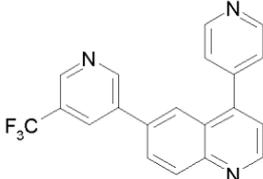
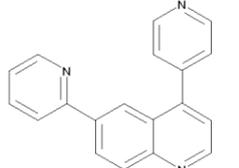
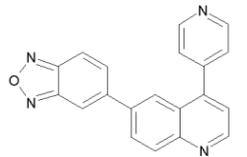
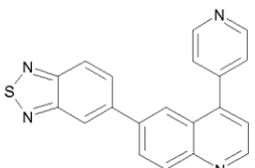
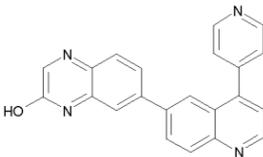
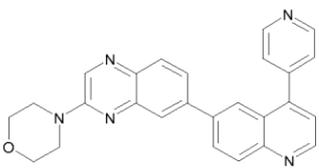
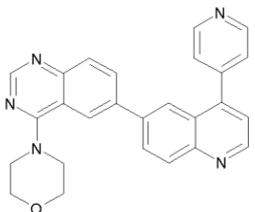
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 31		340
Ejemplo de referencia 32		341
Ejemplo de referencia 33		324
Ejemplo de referencia 34		324
Ejemplo de referencia 35		300
Ejemplo de referencia 36		323
Ejemplo de referencia 37		339
Ejemplo de referencia 38		339

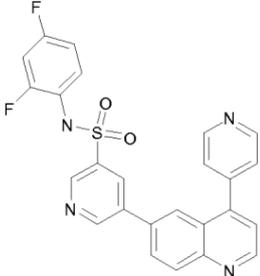
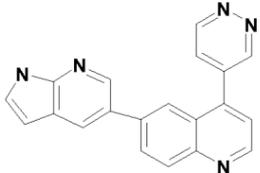
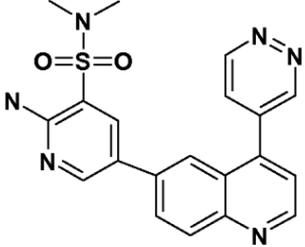
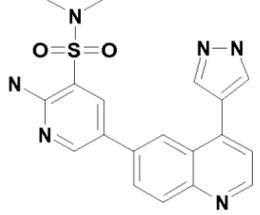
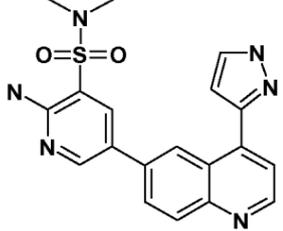
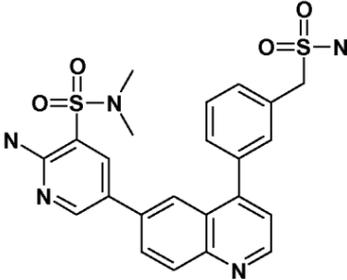
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 39		409
Ejemplo de referencia 40		417
Ejemplo de referencia 41		411
Ejemplo de referencia 42		324
Ejemplo de referencia 43		340
Ejemplo de referencia 44		337
Ejemplo de referencia 45		355

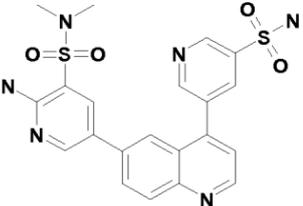
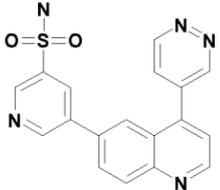
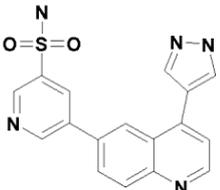
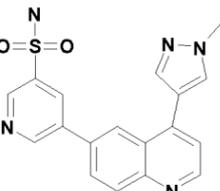
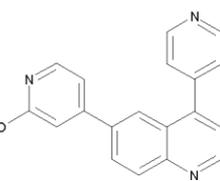
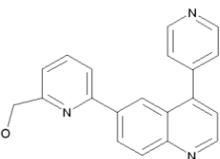
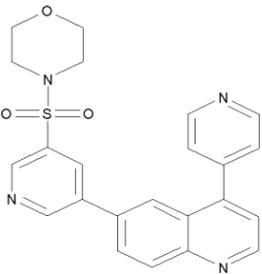
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 46		339
47		352
48		284
Ejemplo de referencia 49		325
Ejemplo de referencia 50		341
Ejemplo de referencia 51		351
Ejemplo de referencia 52		420
Ejemplo de referencia 53		420

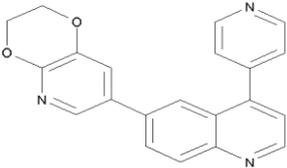
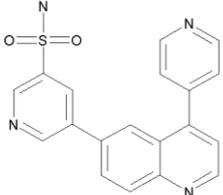
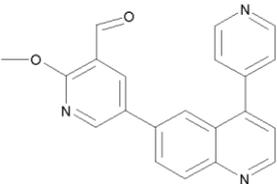
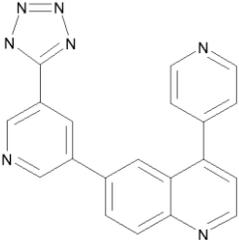
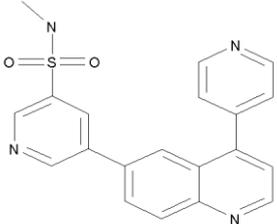
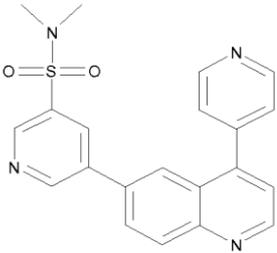
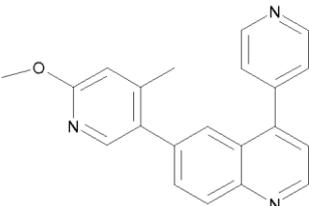
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
59		475
Ejemplo de referencia 60		324
61		407
62		395
63		395
64		498

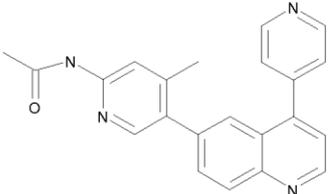
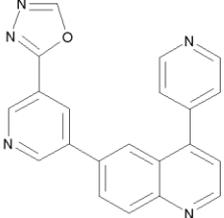
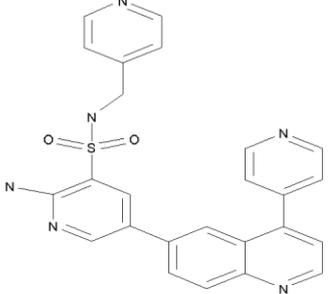
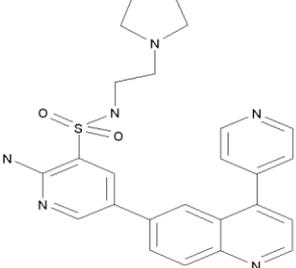
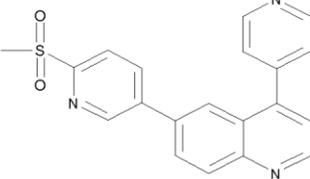
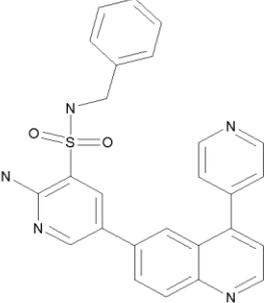
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
65		485
66		364
67		352
68		366
69		300
70		313
71		433

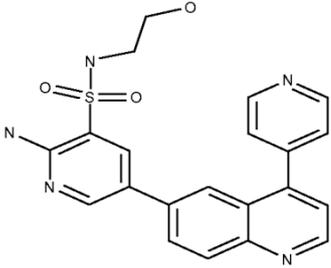
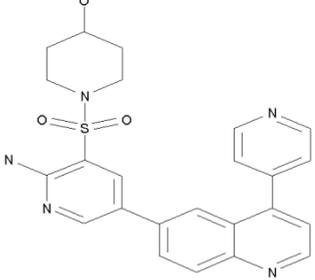
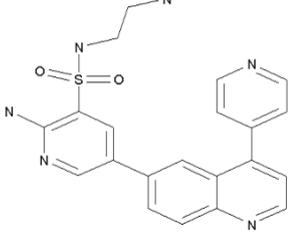
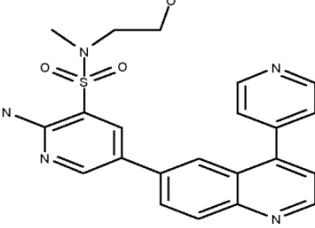
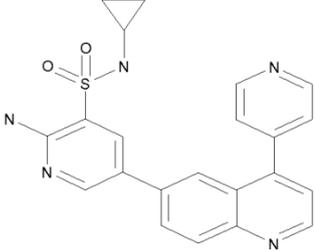
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 72		341
73		363
74		341
75		352
76		377
77		391
78		328

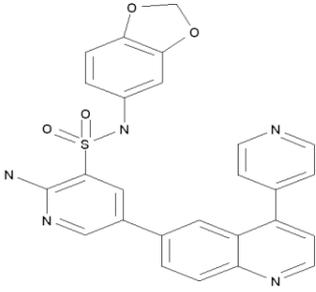
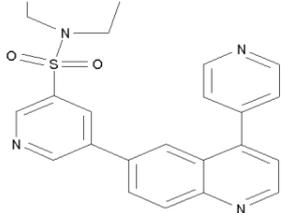
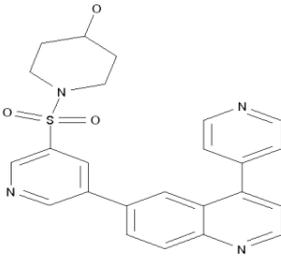
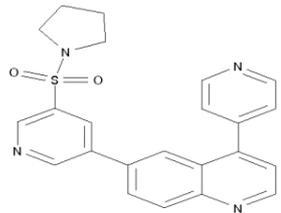
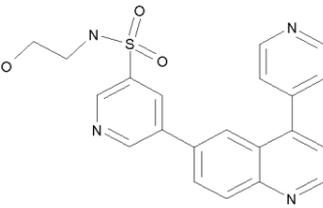
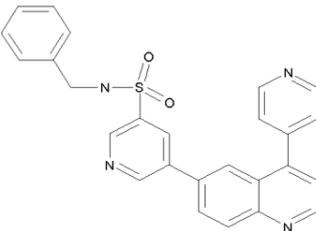
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
79		355
80		352
81		469
82		475
83		362
84		468

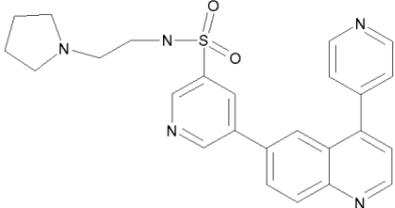
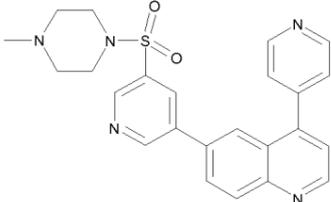
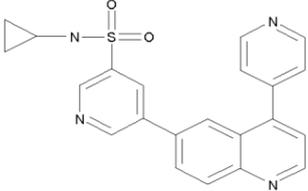
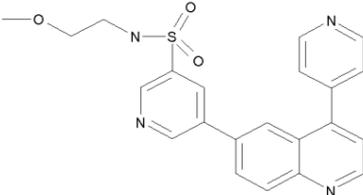
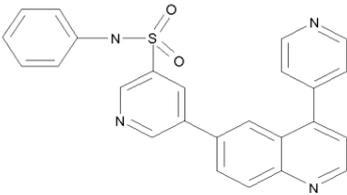
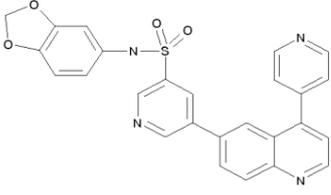
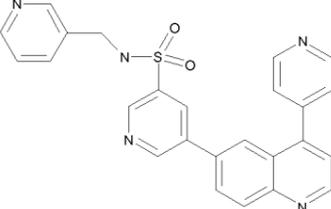
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
85		422
86		462
87		421
88		436
89		418

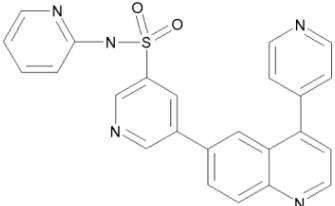
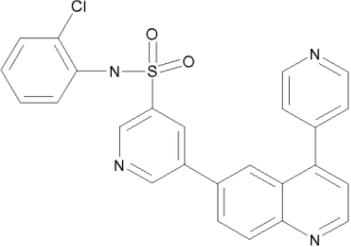
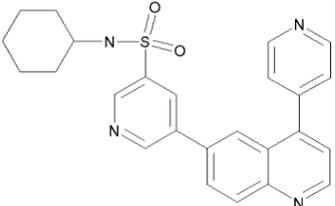
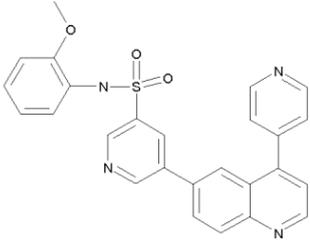
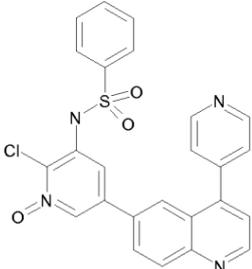
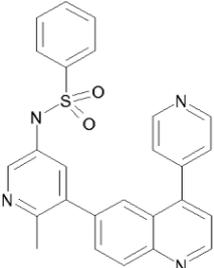
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
90		498
91		419
92		447
93		417
94		407
95		453

(continuación)

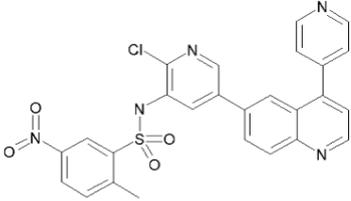
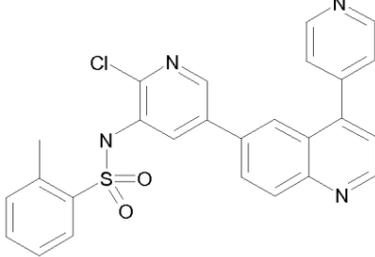
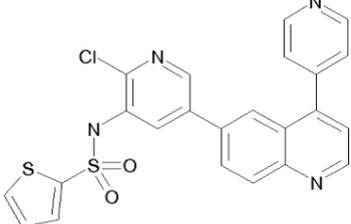
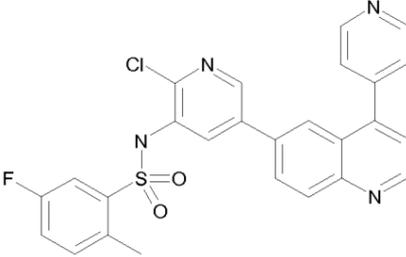
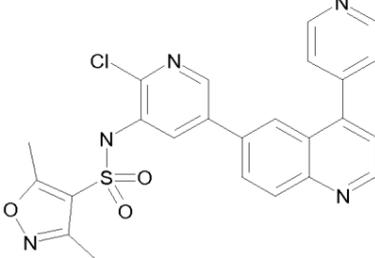
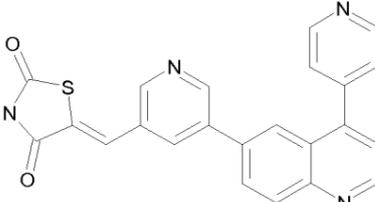
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
96		460
97		446
98		403
99		421
100		439
101		483
102		453

(continuación)

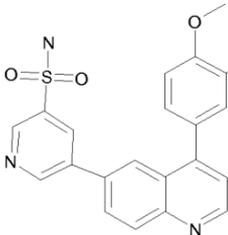
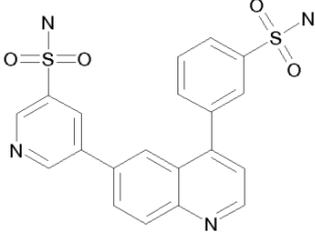
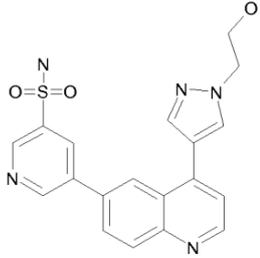
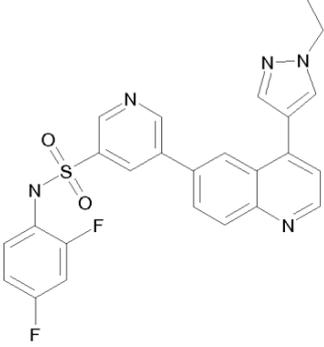
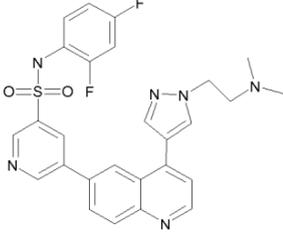
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
103		440
104		473.2
105		445.3
106		469.1
249		489.1
250		453.0

ES 2 547 256 T3

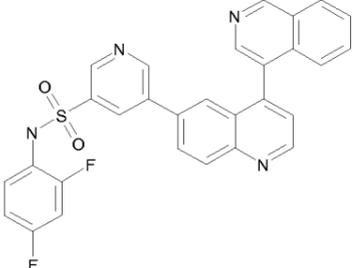
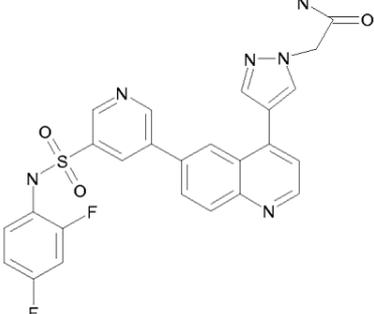
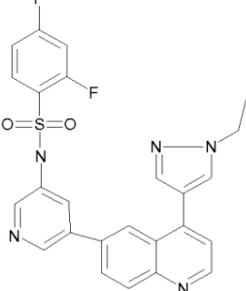
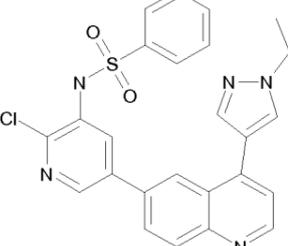
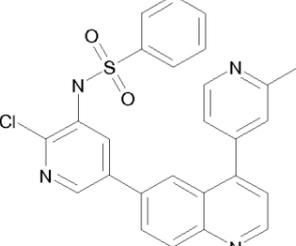
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
251		532
252		487.1
253		478.9
254		505.1
255		492.1
256		411.1

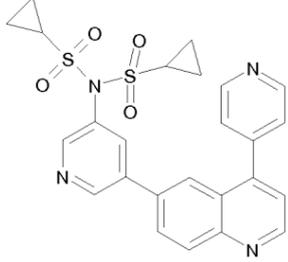
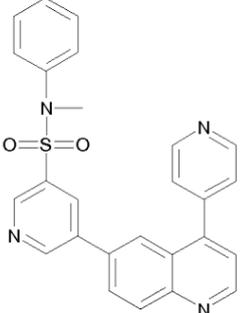
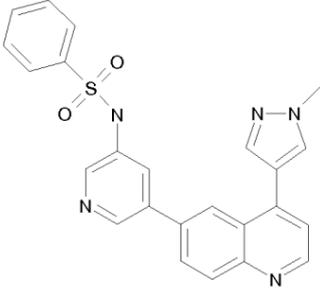
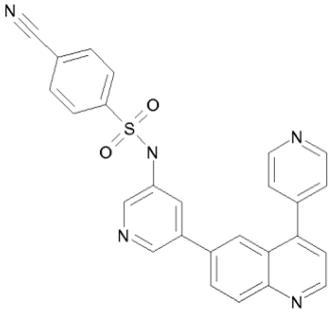
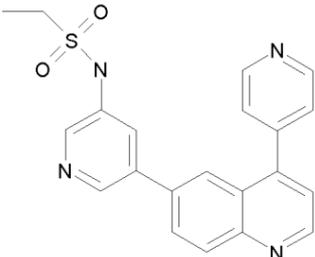
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
257		426
258		441
259		396
260		492
261		535

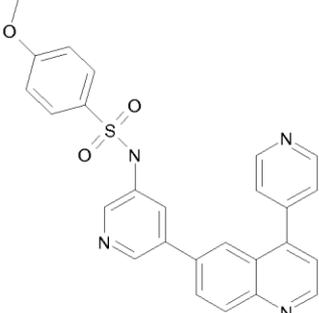
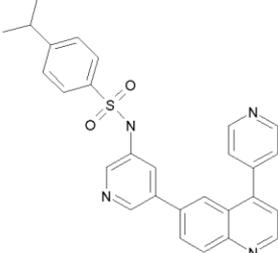
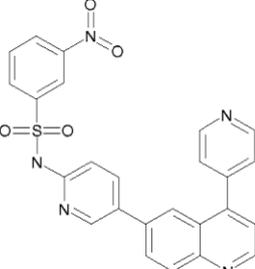
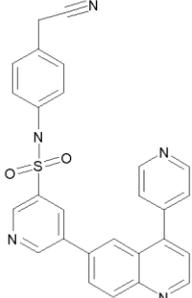
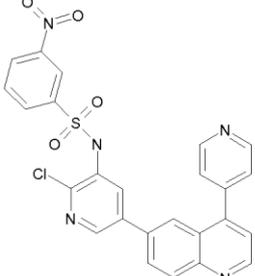
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
262		525
263		521
264		492
265		490
266		487

(continuación)

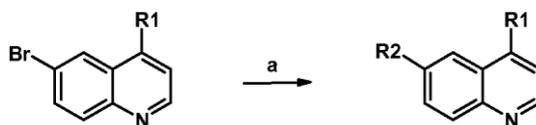
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
267		507
268		453
269		442
270		464
271		391

(continuación)

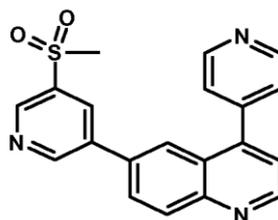
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
272		468
273		481
274		484
275		478
276		418

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
277		491
278		437

5 **Esquema 2:**

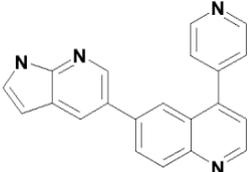
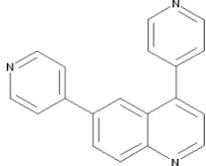
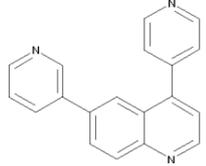
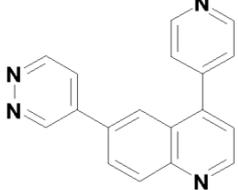
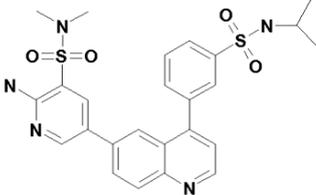
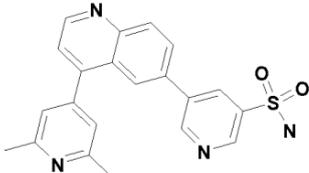
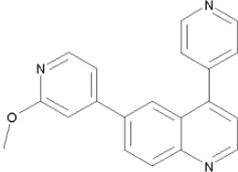
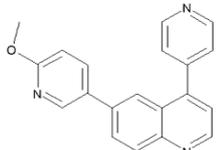
Condiciones: a) ácido heteroaril (**R2**) borónico o boronato de heteroarilo (**R2**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, calentamiento; o heteroaril (**R2**) estannano, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento.

Ejemplo 10710 **6-[5-(metilsulfonil)-3-piridinil]-4-(4-piridinil)quinolina**

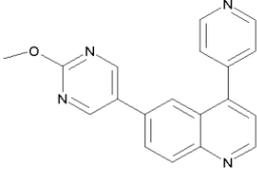
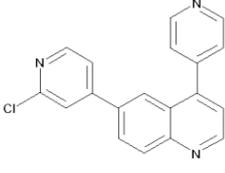
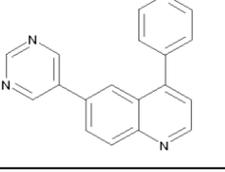
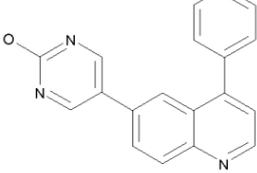
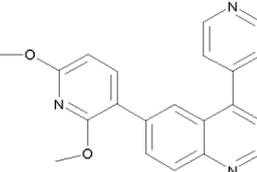
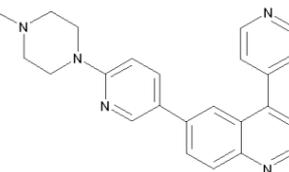
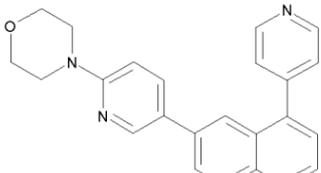
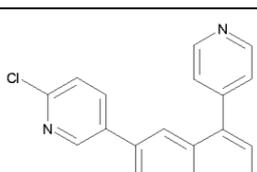
Una mezcla de (6-bromo-4-(4-piridinil)quinolina (250 mg, 0,88 mmol), ácido 5-metilsulfonil-piridina-3-borónico (201 mg, 1,0 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio (0) (104 mg, 0,09 mmol), y NaHCO₃ acuoso sat. (1,75 ml) en dioxano (5 ml) se calentó a 110 °C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y Na₂SO₄ sobre sílice y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5%/Hex –Etanol al 10%/EtOAc; gradiente durante 30 min). La evaporación y la precipitación en MeOH/agua (2/98) proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (160 mg, 50%).

ESMS [M+H]⁺ = 362,1

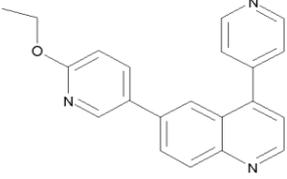
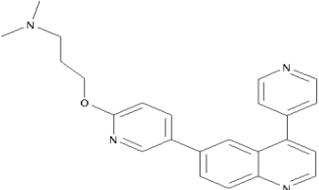
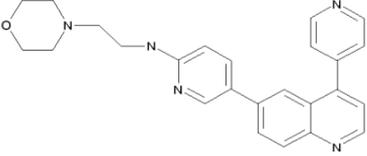
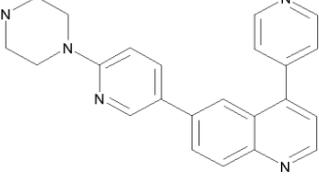
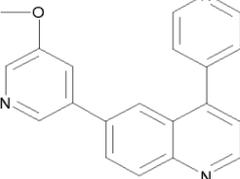
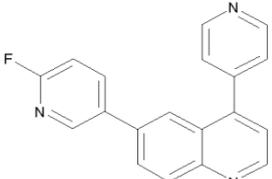
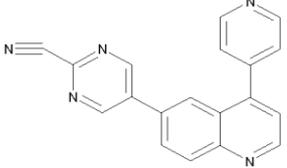
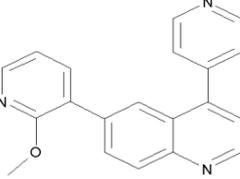
Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 107:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 108		323
109		284
110		284
Ejemplo de referencia 111		285
112		527
Ejemplo de referencia 113		391
114		313
115		313

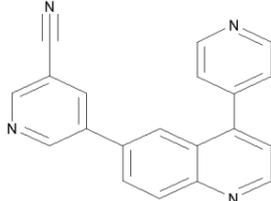
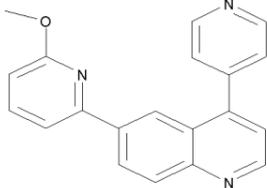
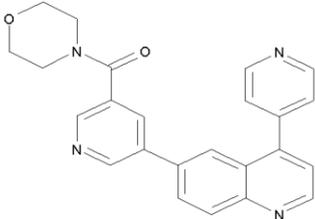
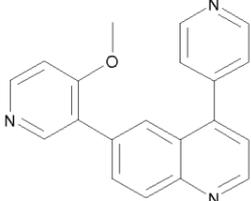
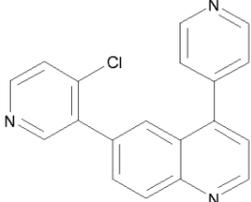
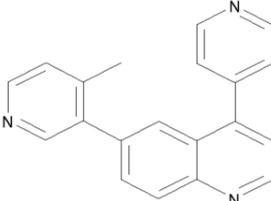
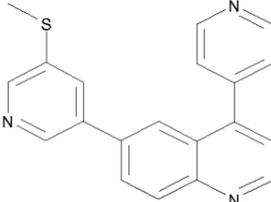
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 116		314
117		317
Ejemplo de referencia 118		285
Ejemplo de referencia 119		301
120		344
121		382
122		369
123		318

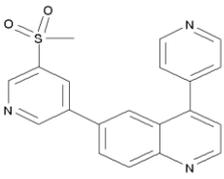
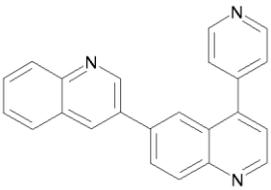
(continuación)

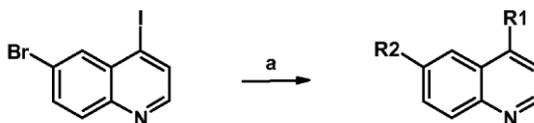
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
124		328
125		385
126		412
127		368
128		313
129		302
Ejemplo de referencia 130		310
131		313

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
132		309
133		313
134		397
135		3130
136		317
137		298
138		330

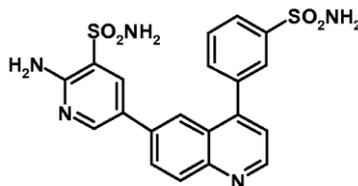
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
139		362
Ejemplo de referencia 279		334,1

Esquema 3:

5

Condiciones: a) ácido aril (**R1**) borónico o boronato de arilo (**R1**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, dioxano, calentamiento; después ácido heteroaril (**R2**) borónico o boronato de heteroarilo (**R2**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, calentamiento.

Ejemplo 139**10 2-amino-5-{4-[3-(aminosulfonyl)fenil]-6-quinolinil}-3-piridinasulfonamida**

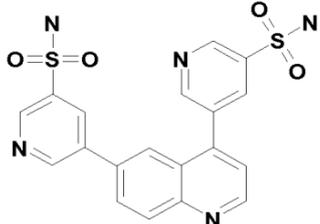
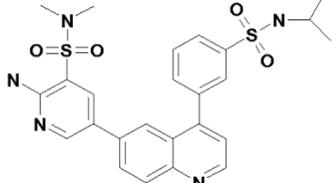
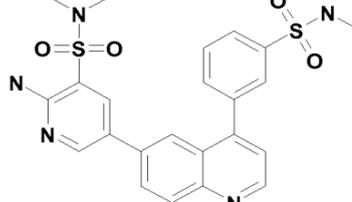
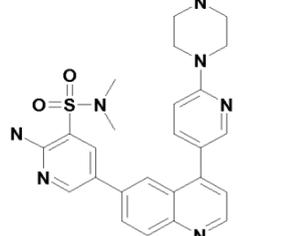
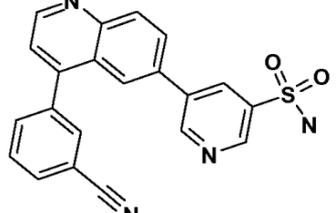
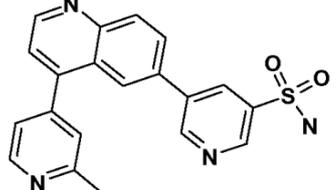
15

20

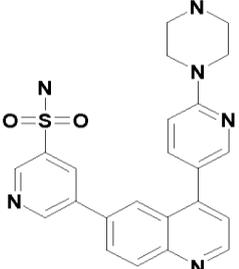
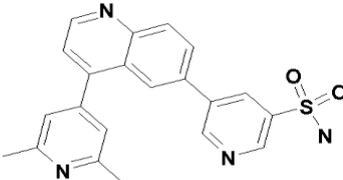
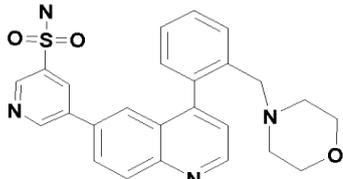
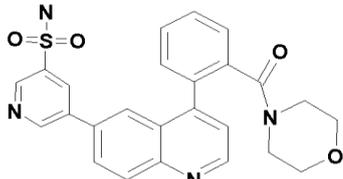
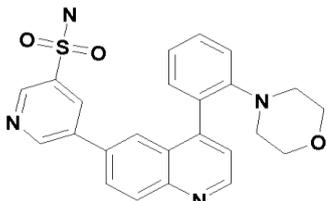
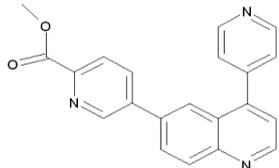
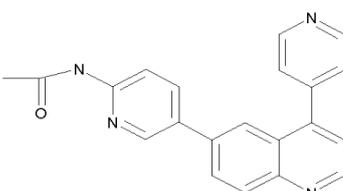
Una mezcla de 4-yodo-6-bromoquinolina (1,18 g, 3,53 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (1 g, 3,53 mmol), aducto de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (177 mg, 0,176 mmol) y carbonato potásico 2 M (5 ml) en dioxano (15 ml) se calentó a 100 °C durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. El análisis por CLEM indicó que la reacción había terminado. A la reacción terminada se le añadieron 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinasulfonamida (1,2 g, 4 mmol), aducto de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (177 mg, 0,176 mmol) y carbonato potásico 2 M (5 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. El dioxano y el agua se separaron y el dioxano se evaporó para conseguir el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol, metanol al 0-3%. El producto que cristalizó del acetato de etilo contenía acetato de etilo. El acetato de etilo se retiró resolviendo el producto en un exceso de acetona y por evaporación. Después, la acetona residual se retiró por trituración con agua destilada a 60 °C seguido de filtración y secado a vacío. Se obtuvo un rendimiento del compuesto del título (540 mg, 31%). EM (EP)+ m/e 484 [M+H]⁺.

25

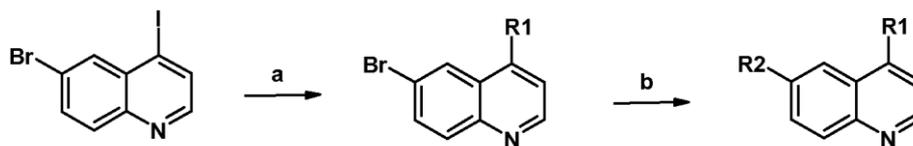
Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 139

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
140		442
141		527
142		498
143		504
Ejemplo de referencia 144		387
Ejemplo de referencia 145		377

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
146		461
Ejemplo de referencia 147		391
148		461
149		475
150		442
151		341
152		341

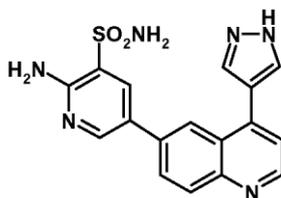
Esquema 4



5 Condiciones: a) ácido aril (**R1**) borónico o boronato de arilo (**R1**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, dioxano, calentamiento; b) bis(pinacolato)diboro, acetato potásico, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento; después bromuro de heteroarilo (**R2**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, calentamiento.

Ejemplo 153

2-amino-5-[4-(1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida



10

a) 6-bromo-4-(1H-pirazol-4-il)quinolina

15 Una mezcla de 6-bromo-4-yodoquinolina (1,37 g, 4 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (852 mg, 4 mmol), aducto de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (162 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico 2 M (6 ml) en dioxano (25 ml) se calentó a 100 °C durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. El dioxano y el agua se separaron y el dioxano se evaporó para conseguir el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol, metanol al 0-3%. Se obtuvo un rendimiento del compuesto del título (340 mg, 34%). EM (EP)+ m/e 275 [M+H]⁺.

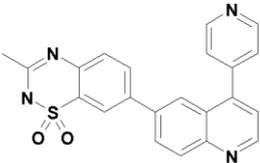
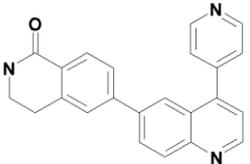
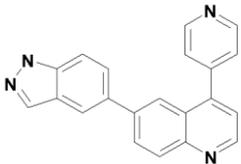
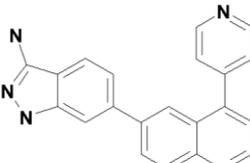
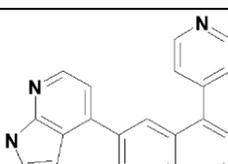
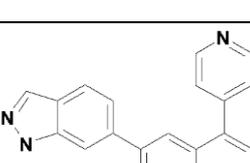
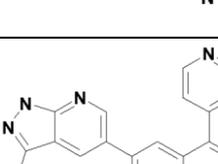
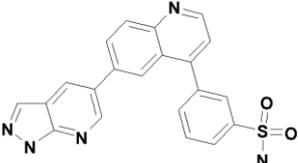
b) 2-amino-5-[4-(1H-pirazol-4-il)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida

20 Se calentaron 6-bromo-4-(1H-pirazol-4-il)quinolina (330 mg, 1,2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (304 mg, 1,2 mmol), aducto de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (48 mg, 0,06 mmol) y acetato potásico (352 mg, 3,6 mmol), en dioxano (5 ml) a 100 °C durante 1,5 h y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado (formación de 4-(1H-pirazol-4-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina).

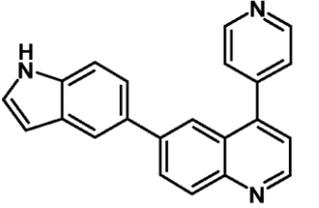
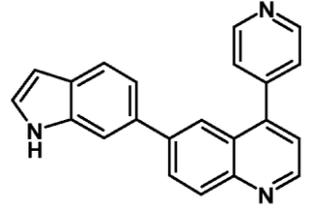
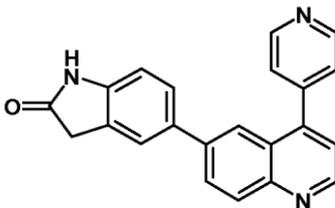
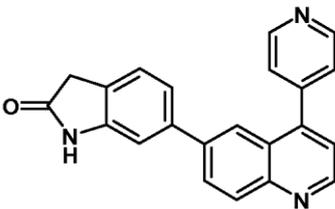
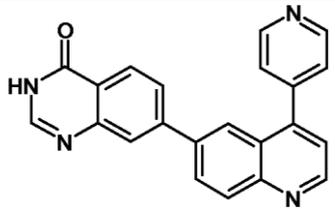
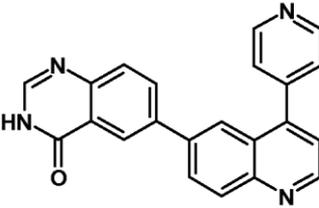
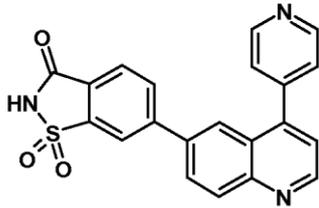
25 A esta misma mezcla de reacción se le añadieron aducto de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (48 mg, 0,06 mmol), 2-amino-5-bromo-3-piridinasulfonamida (280 mg, 1 mmol) y carbonato potásico 2 M (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó una segunda vez a 115 °C durante 18 h. El dioxano y el agua se separaron y el dioxano se evaporó. El producto bruto se trituró con cloruro de metileno (insoluble), después se disolvió en DMF y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. La DMF se evaporó y el producto se trituró con metanol, se filtró y se secó. Se obtuvo un rendimiento del compuesto del título (108 mg, 22%, dos etapas). EM (EP)+ m/e 395 [M+H]⁺.

30

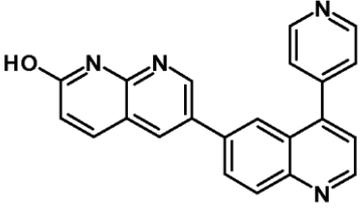
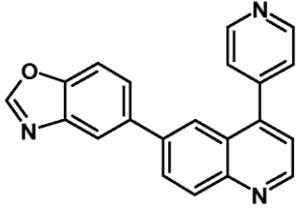
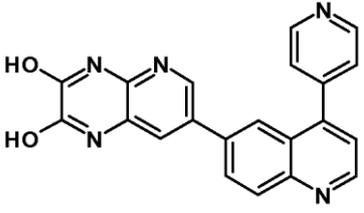
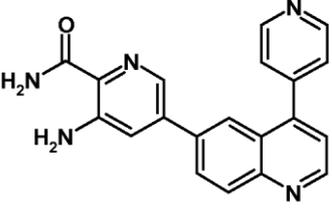
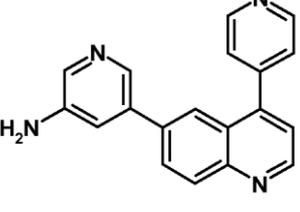
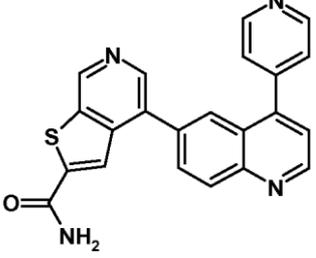
Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 153

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 154		401
Ejemplo de referencia 155		352
Ejemplo de referencia 156		323
Ejemplo de referencia 157		338
Ejemplo de referencia 158		323
Ejemplo de referencia 159		323
Ejemplo de referencia 160		338
Ejemplo de referencia 161		402

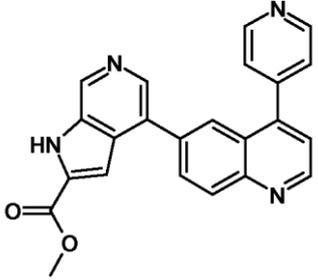
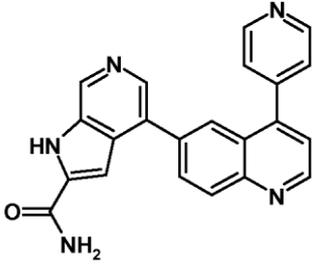
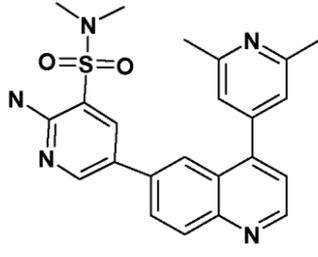
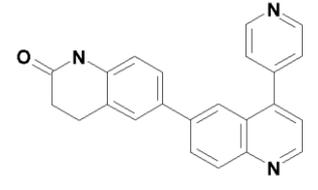
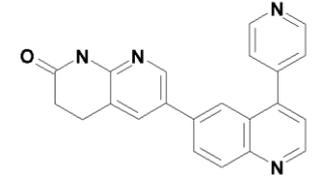
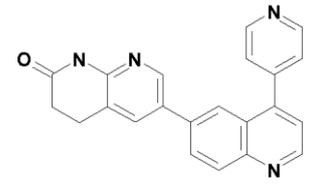
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 162		322
Ejemplo de referencia 163		322
Ejemplo de referencia 164		338
Ejemplo de referencia 165		338
Ejemplo de referencia 166		351
Ejemplo de referencia 167		351
Ejemplo de referencia 168		388

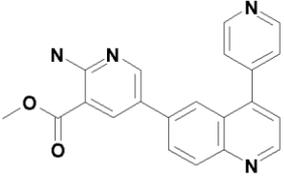
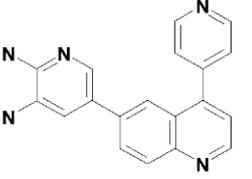
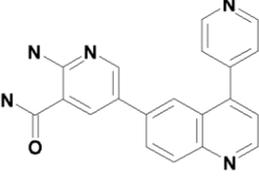
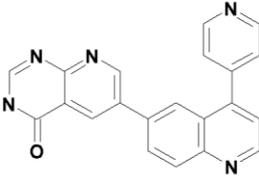
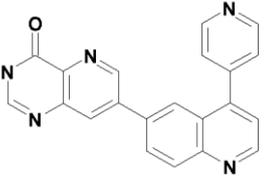
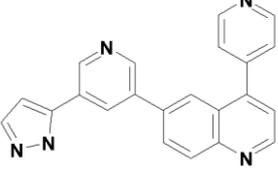
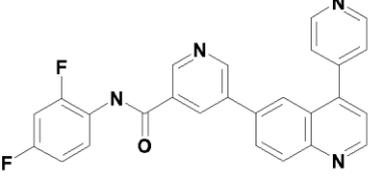
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 169		351
Ejemplo de referencia 170		324
Ejemplo de referencia 171		368
172		342
173		299
Ejemplo de referencia 174		383

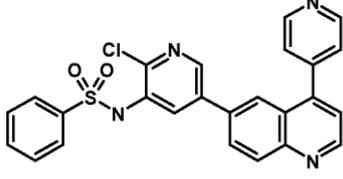
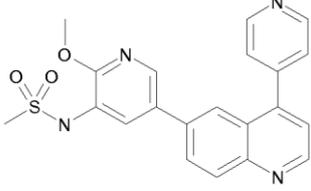
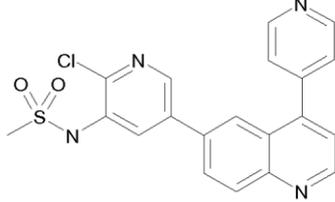
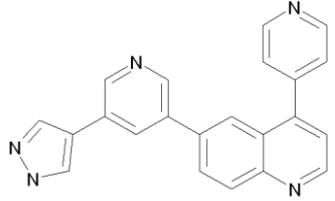
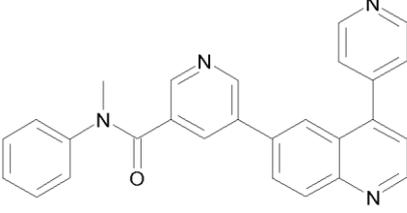
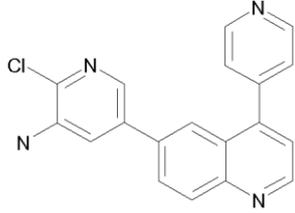
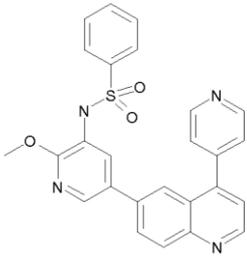
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 175		381
176		366
177		434
Ejemplo de referencia 178		352
Ejemplo de referencia 179		353
180		327

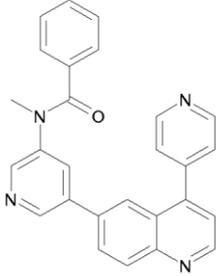
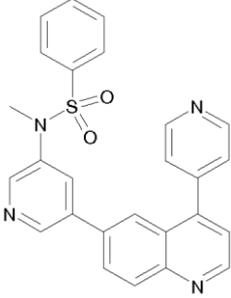
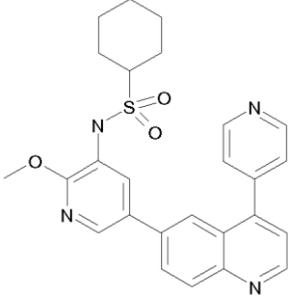
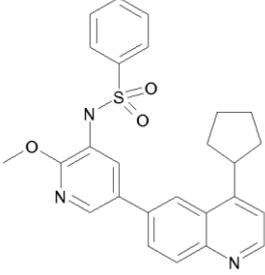
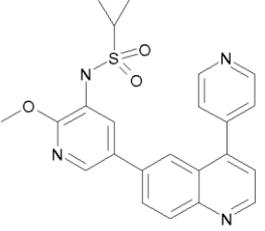
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
181		357
182		314
183		341
Ejemplo de referencia 184		352
Ejemplo de referencia 185		352
186		350
187		439

(continuación)

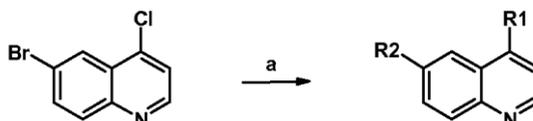
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
188		473
280		411
281		407,2
282		349,7
283		416,9
284		332,7
285		469,1

(continuación)

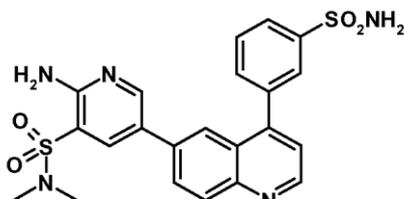
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
286		417,3
287		453,0
288		475,1
289		460,2
290		432,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
291		435,2
292		509,1
293		513

Esquema 5

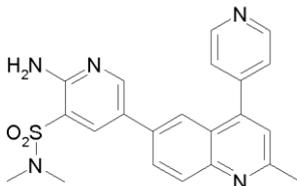
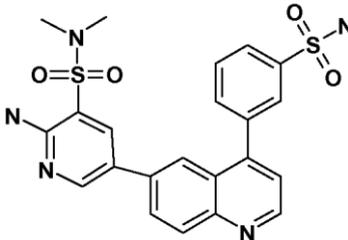
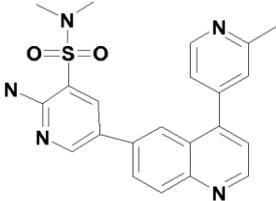
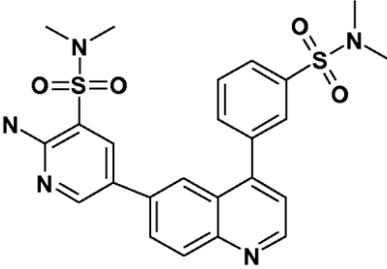
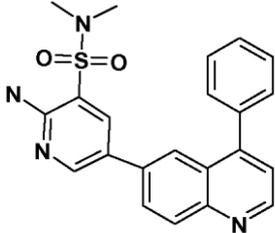
- 5 Condiciones: a) bis(pinacolato)diboro, catalizador de paladio, acetato potásico, dioxano, calentamiento; después bromuro de heteroarilo (**R2**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, calentamiento; después ácido aril (**R1**) borónico o boronato de arilo (**R1**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, calentamiento.

Ejemplo 189**2-amino-5-{4-[3-(aminosulfonyl)fenil]-6-quinolinil}-3-piridinasulfonamida**

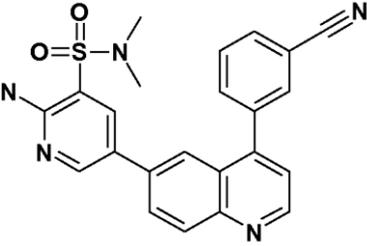
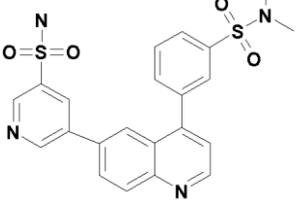
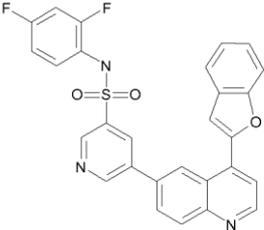
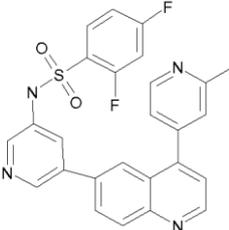
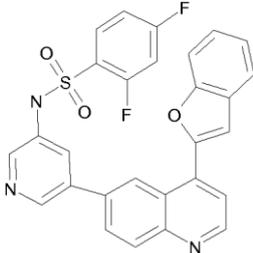
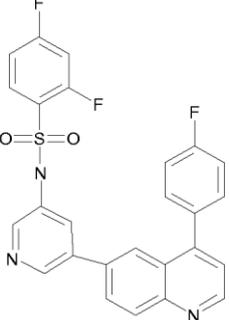
- 10 Este compuesto se preparó en un recipiente (tres etapas) sin tratamientos entre etapas. Una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolina, (484 mg, 2 mmol), bis(pinacolato)diboro, (506 mg, 2 mmol), aducto de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (81,5 mg, 0,1 mmol) y acetato potásico (588 mg, 6 mmol) en dioxano (6 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. A esta reacción se le añadieron 2-amino-5-bromo-3-piridinasulfonamida, (560 mg 2 mmol), una cantidad equivalente del catalizador de paladio usado anteriormente (0,1 mmol) y carbonato potásico 2 M (3 ml). La reacción se calentó a 95 °C durante una hora. A esta reacción se le añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida, (566 mg 2 mmol), aducto de dicloro-
- 15

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (81,5 mg, 0,1 mmol) y carbonato potásico 2 M (3 ml). La reacción se calentó a 95 °C durante tres horas. El disolvente se evaporó y el material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El producto se purificó adicionalmente por cristalización en acetato de etilo caliente. Se obtuvieron 181 mg (18,7%) en tres etapas. EM (EP)+ m/e 484 [M+H]⁺.

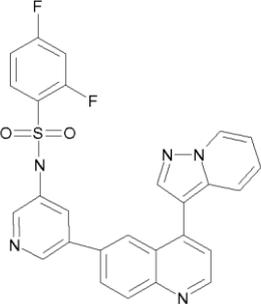
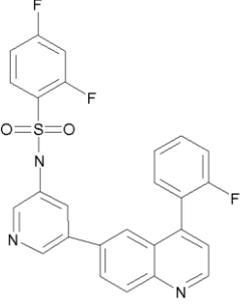
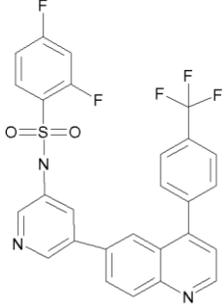
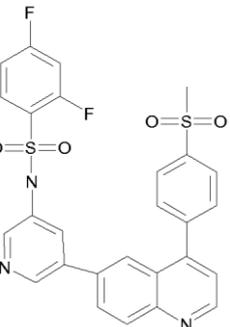
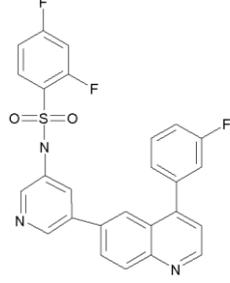
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 189:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
190		420
191		484
192		420
193		572
194		405

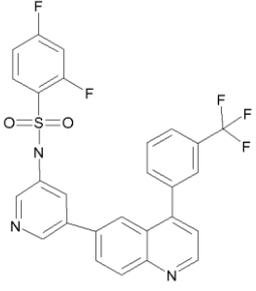
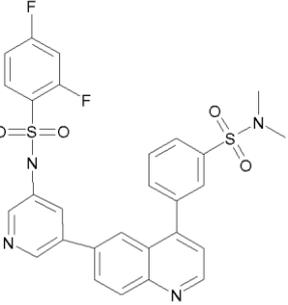
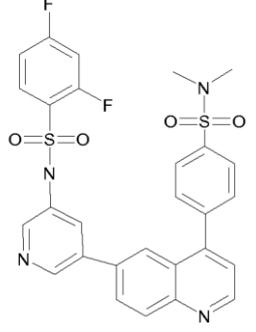
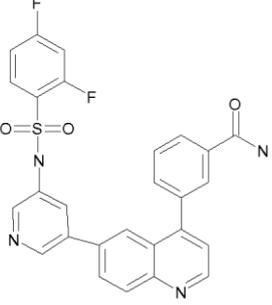
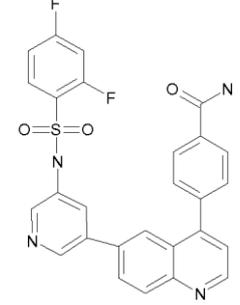
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
195		420
196		469
294		514
295		489
296		514
297		492

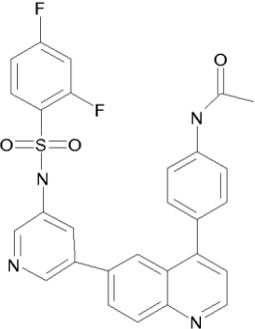
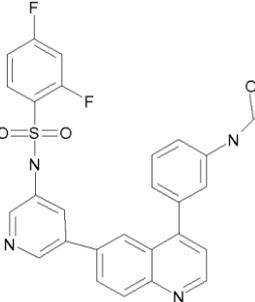
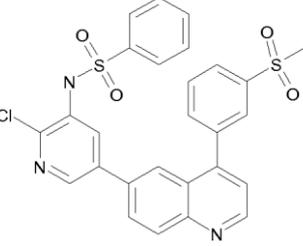
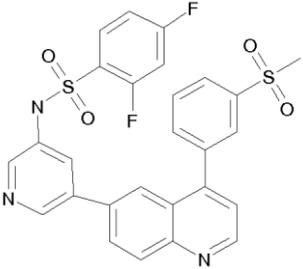
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
298		514
299		492
300		542
301		552
302		492

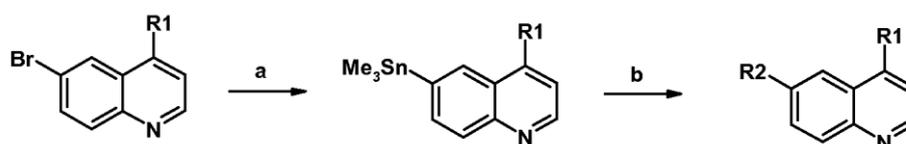
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
303		542
304		581
305		581
306		517
307		517

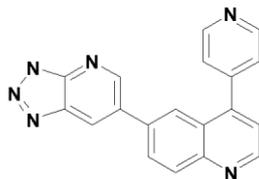
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
308		531
309		531
310		
311		

Esquema 6-



5 Condiciones: a) hexametildiestaño, tetraquis(thrifenilfosfina)paladio (0), cloruro de litio, tetrahidrofurano, calentamiento; b) heteroarilo (R2) bromuro, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento.

Ejemplo de referencia 197**4-(4-piridinil)-6-(1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)quinolina**

a) 4-(4-piridinil)-6-(trimetilestannanil)quinolina

- 5 Una mezcla de 4-(4-piridinil)-6-bromoquinolina (15 g, 53 mmol), hexametildiestaño (19 g, 59 mmol), cloruro de litio (16 g, 370 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (3 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 horas, momento en el que la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió cloruro de metileno (500 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas para facilitar la ruptura de los sólidos. Después, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: de CH₂Cl₂ a MeOH al 2%/CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (11 g, 56%) en forma de un sólido de color beige. EM (EP)+ m/e 370 [M+H]⁺.

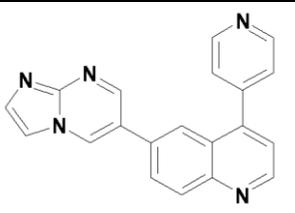
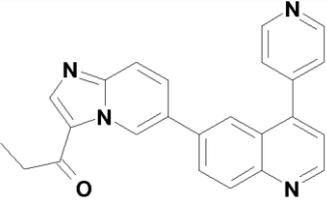
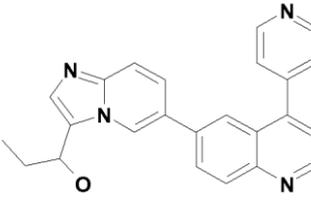
b) 4-(4-piridinil)-6-(1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)quinolina

- 15 Una mezcla de 6-bromo-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (100 mg, 0,5 mmol), 4-(4-piridinil)-6-(trimetilestannanil)quinolina (204 mg, 0,55 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se filtró para recoger el precipitado. El sólido se trituroó en etanol caliente para dar un sólido de color blanquecino, que aún contenía algunas impurezas minoritarias. El sólido de color blanquecino se trituroó en etanol caliente para dar el producto del título en forma de un sólido de color beige (22 mg, 14%). EM (EP)+ m/e 325,1 [M+H]⁺.

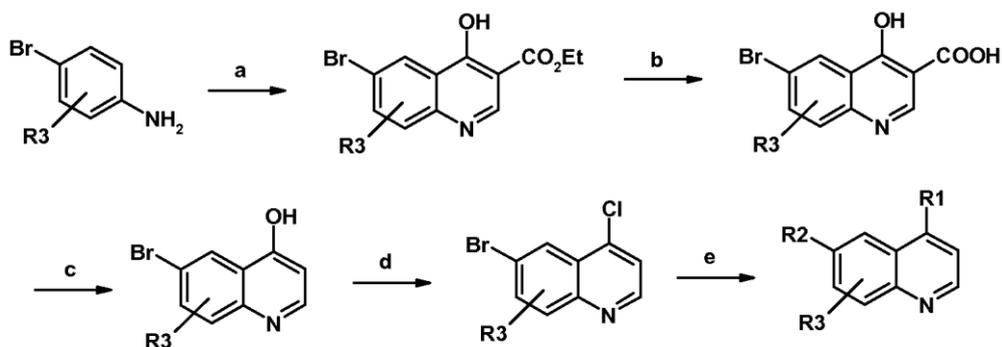
- 20 Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 197:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 198		324
Ejemplo de referencia 199		325
Ejemplo de referencia 200		323

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 201		324
Ejemplo de referencia 202		379
Ejemplo de referencia 203		381

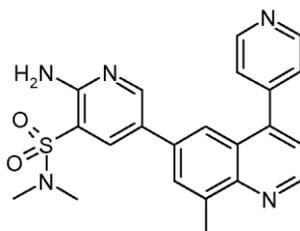
Esquema 7



- 5 Condiciones: a) malonato de dietiletoximetileno, 140 °C, después Dowtherm A, 260 °C; b) hidróxido de sodio 6 N, etanol, calentamiento a reflujo; c) Dowtherm A, 260 °C; d) oxicloriguro de fósforo, calentamiento a reflujo; e) bis(pinacolato)diboro, catalizador de paladio, acetato potásico, dioxano, calentamiento; después bromuro de heteroarilo (**R2**), catalizador de paladio, carbonato potásico acuoso 2 M, calentamiento; después ácido aril (**R1**) borónico/éster, catalizador de paladio, carbonato potásico acuoso 2 M, dioxano, calentamiento.

10 Ejemplo 204

2-amino-N,N-dimetil-5-[8-metil-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida



a) 6-bromo-4-hidroxi-8-metil-3-quinolinacarboxilato de etilo

5 Una mezcla de 4-bromo-2-metil-anilina (1,50 g, 8,04 mmol) y malonato de dietiletoximetileno (1,74 g, 8,04 mmol) se calentó a 140 °C con agitación en un baño de aceite durante 5,0 h. La reacción se transfirió a un manto de calentamiento, se diluyó con Dowtherm A (4 ml) y se calentó a 260 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, se diluyó con hexanos y la suspensión se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido filtrado se lavó con hexanos y se secó en un embudo Buchner para dar el compuesto del título (1,90 g, 76%) en forma de un sólido de color castaño. EM (EP)⁺ m/e 310 [M+H].

b) ácido 6-bromo-4-hidroxi-8-metil-3-quinolinacarboxílico

10 Una mezcla de 6-bromo-4-hidroxi-8-metil-3-quinolinacarboxilato de etilo (1,89 g, 6,09 mmol) y NaOH 6 N (1,22 g, 30,45 mmol, 5,1 ml) en etanol (30 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 2,0 h y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y se acidificó con HCl 6 N a un valor de pH de 4. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y éter dietílico y se secó durante una noche en un embudo Buchner para dar el compuesto del título (1,72 g, 99%) en forma de un sólido de color castaño. EM (EP)⁺ m/e 282 [M+H].

c) 6-bromo-8-metil-4-quinolinol

15 Una mezcla de ácido 6-bromo-4-hidroxi-8-metil-3-quinolinacarboxílico (1,80 g, 6,36 mmol) y Dowtherm A (10 ml) se calentó a 260 °C durante 1,0 h. La reacción se enfrió, se trituró con hexanos, se filtró y se secó en un embudo Buchner para dar el compuesto del título (1,43 g, 95%) en forma de un sólido de color castaño. EM (EP)⁺ m/e 238 [M+H].

d) 6-bromo-4-cloro-8-metilquinolina

20 Una mezcla de 6-bromo-8-metil-4-quinolinol (1,42 g, 5,95 mmol) y oxiclورو de fósforo (10,95 g, 71,40 mmol) se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h, se enfrió, se combinó en hielo y se neutralizó mediante la adición de hidróxido de amonio al 30%. El sólido resultante se filtró y se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto del título (1,45 g, 95%) en forma de un sólido de color castaño. EM (EP)⁺ m/e 256 [M+H].

e) 2-amino-N,N-dimetil-5-[8-metil-4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonamida

25 Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-8-metilquinolina (0,300 g, 1,170 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,297 g, 1,170 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (0,029 g, 0,035 mmol) y acetato potásico anhidro sólido (0,459 g, 4,676 mmol) en 1,4-dioxano seco (8 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 70 minutos. El baño de aceite se retiró temporalmente y a la reacción se le añadieron 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-piridinasulfonamida (0,327 g, 1,17 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (0,047 g, 0,058 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (0,646 g, 4,676 mmol, 2,34 ml). La reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 80 minutos. El baño de aceite se retiró temporalmente y a la reacción se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,240 g, 1,17 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (0,047 g, 0,058 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (0,485 g, 3,51 mmol, 1,76 ml) y 1,4-dioxano (6 ml). La reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 17 h y se concentró a vacío. El residuo se trituró con MeOH al 10%:EtOAc (45 ml), se filtró a través de papel de filtro y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 7%:EtOAc) para dar el compuesto del título (0,135 g, 28%) en forma de un polvo de color amarillo. EM (EP)⁺ m/e 420 [M+H].

30

35

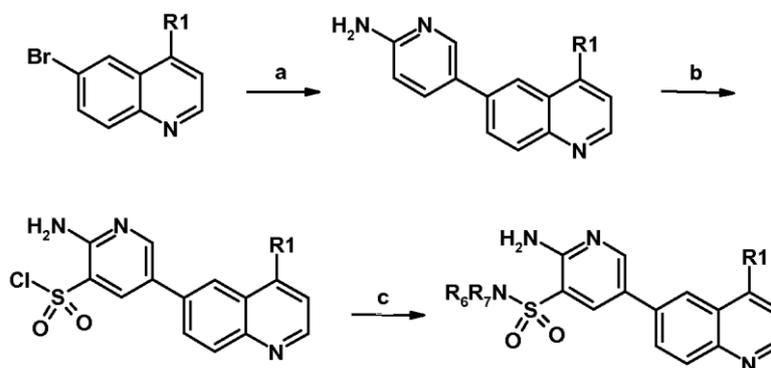
40 Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 204:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
205		424

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
206		420
207		424
208		381
209		377
210		377

Esquema 8:

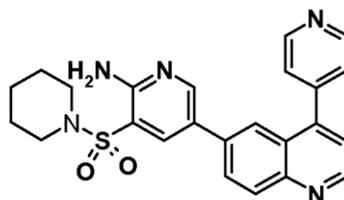


5 Condiciones: a) bis(pinacolato)diboro, acetato potásico, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento; después 5-bromo-2-piridinamina, catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, dioxano, calentamiento; b) ácido

clorosulfónico, 0 °C - temperatura de reflujo; c) R₆R₇NH, piridina, dioxano, ta – 50 °C.

Ejemplo 211

3-(1-piperidinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina



5 a) 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina

A un recipiente a presión de 1 l se le añadieron 6-bromo-4-(4-piridinil)quinolina (12 g, 42,08 mmol), bis(pinacolato)diboro (12,8 g, 50,5 mmol), acetato potásico anhidro (8,24 g, 84,16 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (1,372 g, 1,68 mmol) y dioxano anhidro (420 ml). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 100 °C durante 15 horas. El análisis por CLEM indicó una conversión de 96% en una mezcla del éster boronato deseado EM (EP)+ m/e 333,2 [M+H]⁺ y ácido borónico. EM (EP)+ m/e 250,9 [M+H]⁺.

A la mezcla de reacción anterior se le añadieron 5-bromo-2-piridinamina (7,28 g, 42,08 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (1,718 g, 2,1 mmol) y K₂CO₃ acuoso 2 M (300 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua y se disolvió en diclorometano. Esta solución se filtró a través de un lecho de sílice, lavando continuamente con diclorometano y etanol. La concentración a vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (8,767 g, rendimiento de 70%). EM (EP)+ m/e 299,0 [M+H]⁺.

b) cloruro de 2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonilo

A ácido clorosulfónico enfriado (0 °C) (15 ml) con agitación vigorosa se le añadió en porciones 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina (4,348 g, 14,57 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el análisis por CLEM indicó 47% del compuesto del título EM (EP)+ m/e 396,9 [M+H]⁺ y 37% de subproducto de ácido sulfónico EM (EP)+ m/e 379,1 [M+H]⁺. Se usó una alícuota de 2 ml de esta solución 0,456 M del compuesto del título en la siguiente reacción sin tratamiento adicional.

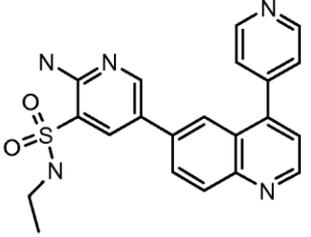
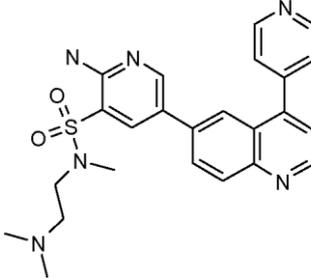
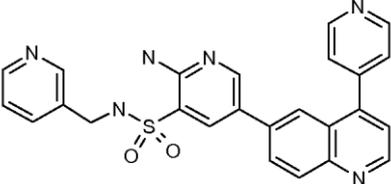
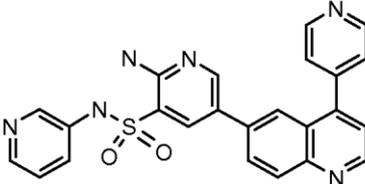
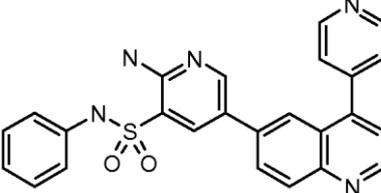
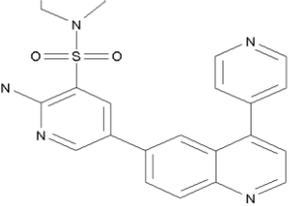
c) 3-(1-piperidinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina

A una solución fría (5 °C) de la solución 0,456 M anterior de cloruro de 2-amino-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinasulfonilo (2 ml, 0,912 mmol) en ácido clorosulfónico se le añadieron dioxano anhidro (1 ml) y piperidina (1,8 ml, 18,24 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se añadió piridina (1 ml, 12,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y el valor del pH se ajustó a 14 usando NaOH 6 N (ac.). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-5% en EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (269 mg, rendimiento de 66%). EM (EP)+ m/e 446,3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 211:

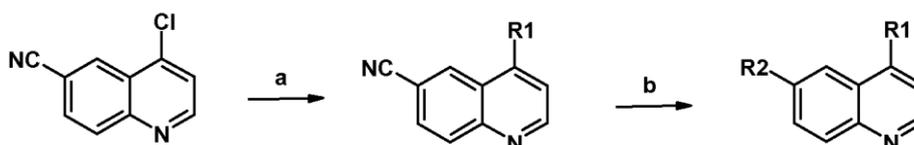
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
212		446

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
213		406
214		463
215		469
216		454
217		453
218		434

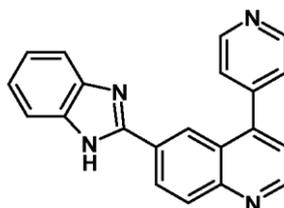
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
219		432

Esquema 9:

5

Condiciones: a) ácido aril (**R1**) borónico o boronato de arilo (**R1**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, dioxano, calentamiento; b) bis(pinacolato)diboro, acetato potásico, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento; después bromuro de heteroarilo (**R2**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, calentamiento.

10 **Ejemplo de referencia 220****Preparación de 6-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(4-piridinil)quinolina**

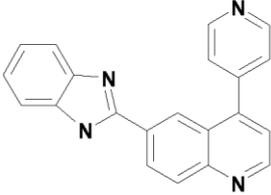
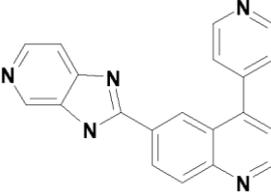
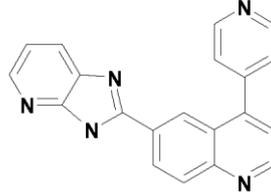
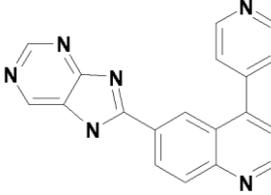
a) 4-(4-piridinil)-6-quinolinacarbonitrilo

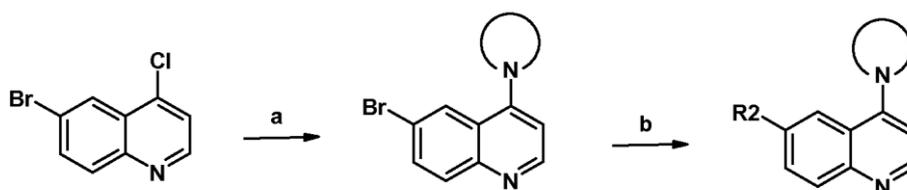
15 Una mezcla de 4-cloro-6-quinolinacarbonitrilo (8,7 g, 46,2 mmol), ácido 4-piridinaborónico (8,52 g, 69,3 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,67 g, 2,31 mmol) y carbonato potásico 2 M (69,3 ml, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (380 ml) se calienta a la temperatura de reflujo durante 3,5 horas. El dioxano se evapora y el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol al 0-4%. Se obtuvo un rendimiento de 10,23 g (95%) de los compuestos del título.

b) 1H-bencimidazol-2-il)-4-(4-piridinil)quinolina

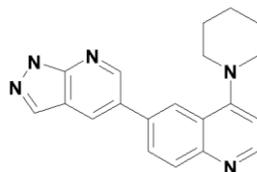
20 Una mezcla de 4-(4-piridinil)-6-quinolinacarbonitrilo (231 mg, 1 mmol), 1,2-diaminobenceno (108 mg, 1 mmol) y ácido polifosfórico (1,4 g) se calentó en el microondas a 250 °C durante 1,5 horas. La reacción se vertió en agua que se neutralizó con bicarbonato. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó adicionalmente por disolución en metanol caliente, filtrado y refrigeración para obtener cristales. El rendimiento fue de 47,7 mg, 30%. EM (EP)+ m/e 323 [M+H]⁺.

25 Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 220:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 221		323
Ejemplo de referencia 222		324
Ejemplo de referencia 223		324
Ejemplo de referencia 224		325

Esquema 10:

- 5 Condiciones: a) amina secundaria cíclica, dimetilformamida, calentamiento; b) bis(pinacolato)diboro, acetato potásico, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento; después bromuro de heteroarilo (**R2**), catalizador de paladio, carbonato potásico 2 M, calentamiento.

Ejemplo de referencia 225**4-(1-piperidinil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina**

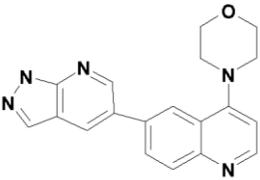
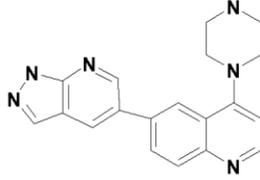
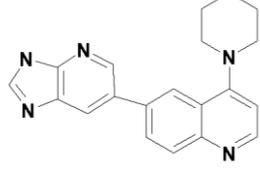
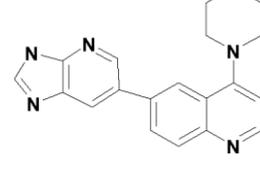
- 10 a) 6-bromo-4-(1-piperidinil)quinolina

A una solución de 4-cloro-6-bromoquinolina (726 mg, 3 mmol) en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se le añadió piperidina (510 mg, 6 mmol). La reacción se calentó a 150 °C durante 5 h. Los disolventes se retiraron a vacío a 100 °C y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua. El cloruro de metileno se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituroó con hexano y el sólido se retiró por filtración para dar 6-bromo-4-(1-piperidinil) quinolina (877 mg, 73%).

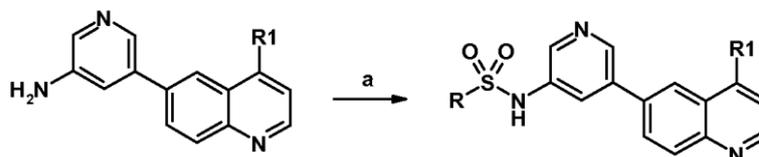
b) 6-(7,7a-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-(1-piperidinil)quinolina

A una solución de 6-bromo-4-(1-piperidinil)quinolina (429 mg, 1,47 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (373 mg, 1,76 mmol), acetato potásico (441 mg, 4,5 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (36 mg, 0,045 mmol). La reacción se calentó a 150 °C durante 30 minutos para dar 4-(1-piperidinil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina bruta. Después, la reacción se enfrió y se añadió 5-bromo-7,7a-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (348 mg, 1,76 mmol), seguido de PdCl₂(dppf)₂ (36 mg, 0,045 mmol) y carbonato potásico 2 M (2,25 ml). La reacción se calentó a 150 °C durante 30 min, momento en el que el dioxano se evaporó y el producto bruto se trituroó con agua y se recogió por filtración. El producto bruto se purificó parcialmente por cromatografía HPLC con acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%. En este momento, el producto tenía una pureza de 85%. Se convirtió en la base libre con carbonato de sodio y se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/(solución 9/1 de metanol/hidróxido de amonio concentrado) al 0-2% para obtener el compuesto del título (29 mg, 0 6%). EM (EP)+ m/e 330 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 225:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 226		332
Ejemplo de referencia 227		345
Ejemplo de referencia 228		330
Ejemplo de referencia 229		332

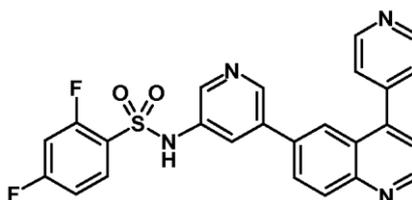
Esquema 11:



Condiciones: a) cloruro de R-sulfonilo, piridina, cloruro de metileno.

5 Ejemplo 230

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



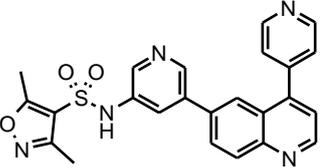
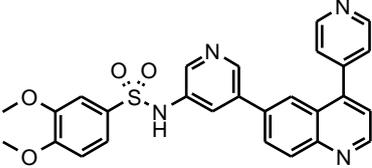
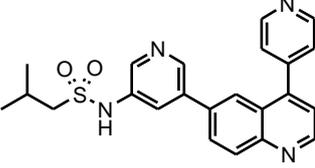
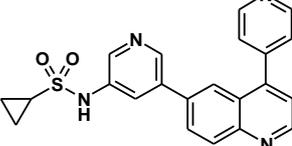
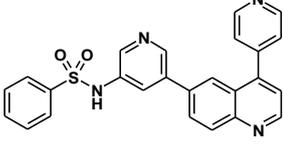
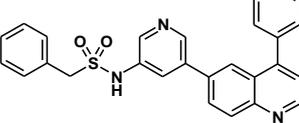
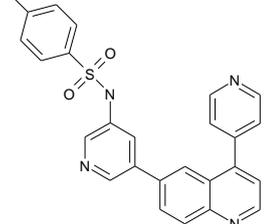
a) 2,4-difluoro-N-{5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida

Una solución de 5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-3-piridinamina (82 mg, 0,27 mmol) en piridina anhidra (2,0 ml) se trató en una porción con cloruro 2,4-difluorobencenosulfonilo puro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se purificó directamente por HPLC preparativa. Las fracciones combinadas deseadas se evaporaron a presión reducida para retirar los disolventes orgánicos y después se diluyeron con pequeñas porciones de salmuera y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución básica se extrajo con acetato de etilo y después los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. La película incolora resultante se cristalizó en cloruro de metileno y éter dietílico. Los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con éter dietílico y después se secaron a vacío para producir el compuesto del título (219 mg, 48%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EP)+ m/e 475 [M+H]⁺.

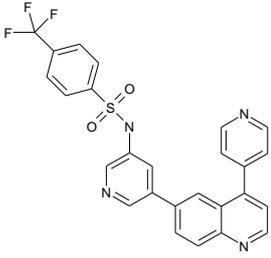
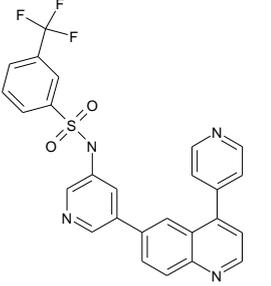
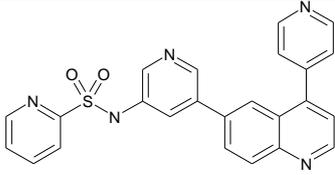
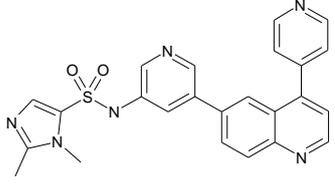
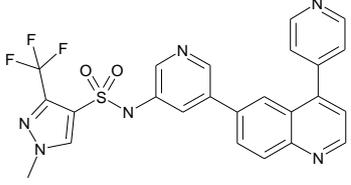
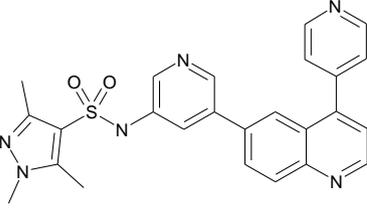
Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 230:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
231		443
232		445

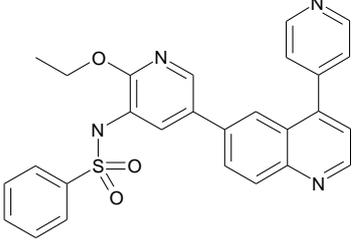
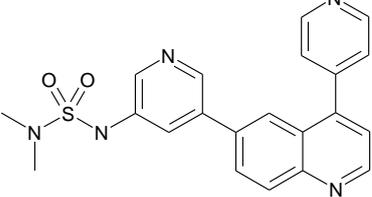
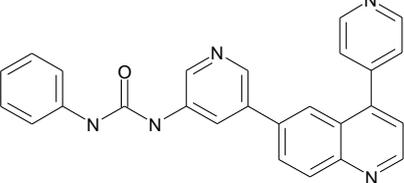
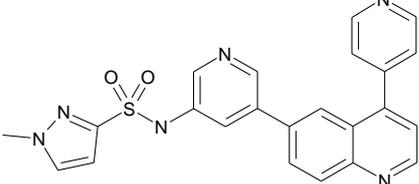
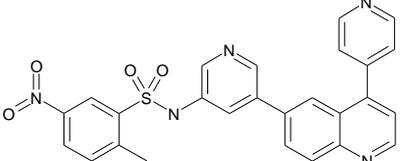
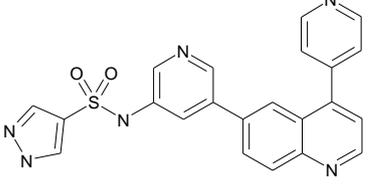
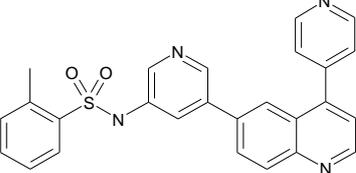
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
233		458
234		499
235		419
236		403
237		439
238		453
312		457

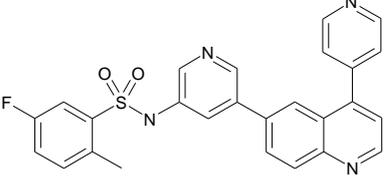
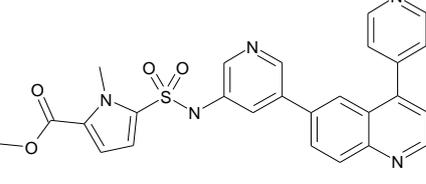
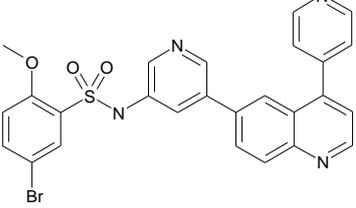
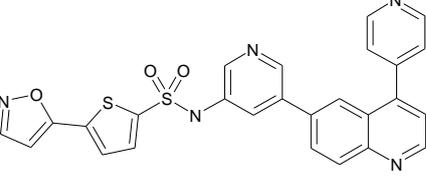
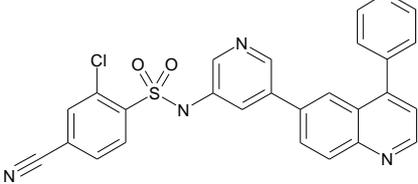
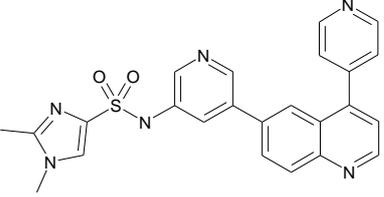
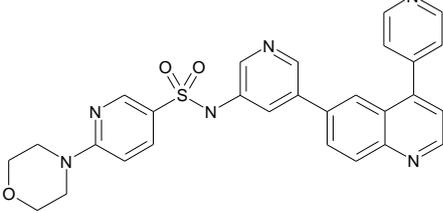
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
318		507
319		507
320		440,1
321		457,1
322		511,1
323		471,2

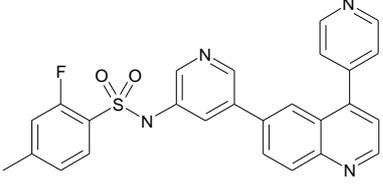
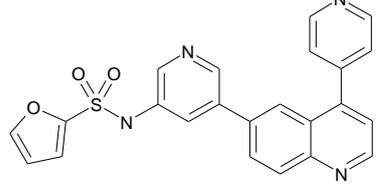
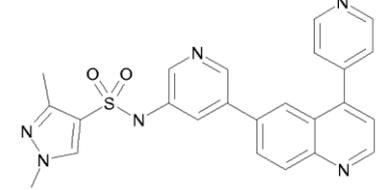
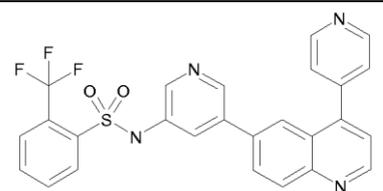
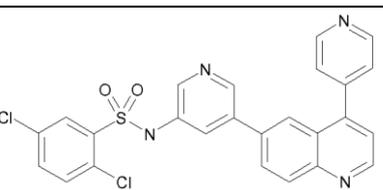
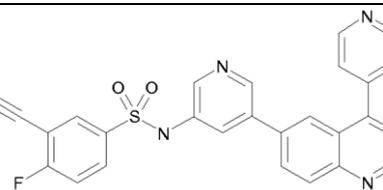
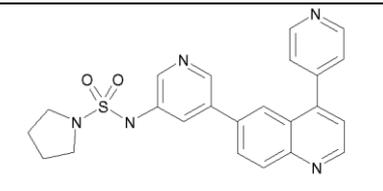
(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
324		483,1
325		406,3
326		418,3
327		443,2
328		498,2
329		429
330		453

(continuación)

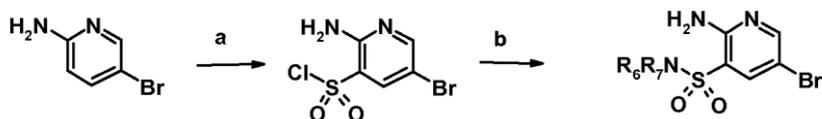
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
331		471,2
332		500,3
333		547,0, 549,1
334		512,2
335		498,2
336		457,1
337		525,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
338		471,2
339		429,1
340		457,1
341		507
342		507
343		481,9
344		432,2

Se prepararon algunos bromuros de heteroarilo (**R1**) que no están disponibles en el mercado y se acoplaron con el éster borónico o ácido borónico correspondiente como se ha indicado anteriormente.

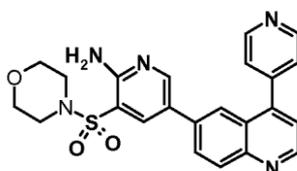
Esquema 12:



Condiciones: a) ácido clorosulfónico, 0 °C-temperatura de reflujo; b) Morfolina, piridina, dioxano, 5 °C- ta – 50 °C.

Ejemplo 239

5 3-(4-morfolinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina



a) cloruro de 2-amino-5-bromo-3-piridinasulfonilo

10 A una solución enfriada (0 °C) de ácido clorosulfónico (58 ml) con agitación vigorosa se le añadió en porciones 5-bromo-2-piridinamina (15 g, 86,7 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (~100 g) con agitación vigorosa. El precipitado de color amarillo resultante se recogió por filtración por succión, lavando con agua fría y éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja-amarillo (18,1 g, rendimiento de 77%). EM (EP)+ m/e 272,8 [M+H]⁺.

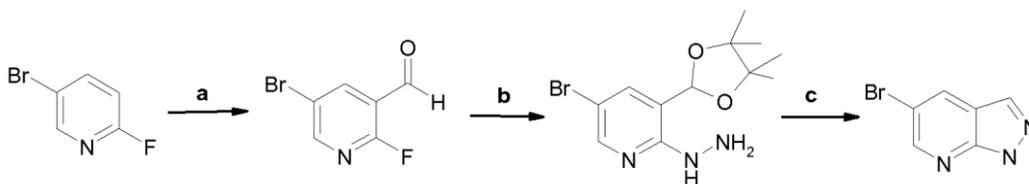
b) 5-bromo-3-(4-morfolinilsulfonil)-2-piridinamina

15 A una solución de cloruro de 2-amino-5-bromo-3-piridinasulfonilo (0,50 g, 1,84 mmol) en dioxano anhidro (2 ml) enfriada a 5 °C se le añadieron (0,16 ml, 1,84 mmol) de morfolina seguido de (0,174 ml, 2,15 mmol) de piridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado de color blanco que se recogió por filtración por succión, lavando con agua y éter de petróleo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. (0,539 g, rendimiento de 91%). EM (EP)+ m/e 323,9 [M+H]⁺.

c) 3-(4-morfolinilsulfonil)-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-piridinamina

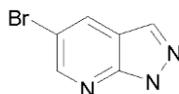
25 Una mezcla de 5-bromo-3-(4-morfolinilsulfonil)-2-piridinamina (0,296 g, 0,92 mmol), 4-(4-piridinil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,306 mg, 0,92 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (37,6 mg, 0,046 mmol), K₂CO₃ acuoso 2 M (5 ml) y dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: i) MeOH al 1-5% en CH₂Cl₂ e ii) MeOH al 0-20% en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (150 mg, rendimiento de 37%). EM (EP)+ m/e 448,0 [M+H]⁺.

30 Esquema 13:



Condiciones: a) i) LDA, THF, -78 °C; ii) N-formilpiperidina, -78 °C; b) i) pinacol, *p*-TsOH, benceno, calentamiento a reflujo; ii) hidrazina anhidra, DIPEA, EtOH, calentamiento a reflujo; c) HCl ac. conc. (36,5%-38%), EtOH, H₂O, de 60 °C a ta.

35 Ejemplo de referencia 240

5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

a) 5-bromo-2-fluoro-3-piridinacetaldehído

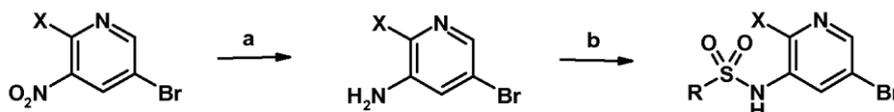
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2006015124 y trituración del producto bruto en hexanos en lugar de cristalización en ciclohexano se produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (68%). EM (EP)+ m/e 203,8, 205,7 [M+H]⁺.

b) 5-bromo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-2(1H)-piridinona hidrazona

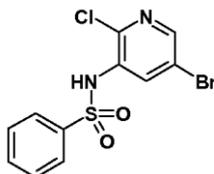
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2006015124 sin la adición de cloruro de hidrógeno, se proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (EP)+ m/e 317,9 [M+H]⁺. Este material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

c) 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2006015124, se proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (94%, 2 etapas). EM (EP)+ m/e 197,7, 199,7 [M+H]⁺.

Esquema 14:

15 Condiciones: a) cloruro de estaño (II), HCl concentrado, temperatura ambiente; b) cloruro de R-sulfonilo, piridina, cloruro de metileno.

Ejemplo de referencia 241**N-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)benzenosulfonamida**

20 a) 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina

A una suspensión agitada de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (20,0 g, 84,2 mmol) en HCl conc. (90 ml) se le añadió en porciones SnCl₂·2H₂O (60,0 g, 266 mmol) durante 2 h. (La reacción se volvió muy caliente al tacto.) La reacción se agitó a TA durante 18 h, se vertió en hielo y se basificó con NaOH ac. 6 N (300 ml). La suspensión resultante se filtró, se lavó con H₂O y se secó a vacío para dar el compuesto del título (15,53 g, 89%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 5,90 (s a, 2 H). EM (EP) m/e 206,7 (M + H)⁺.

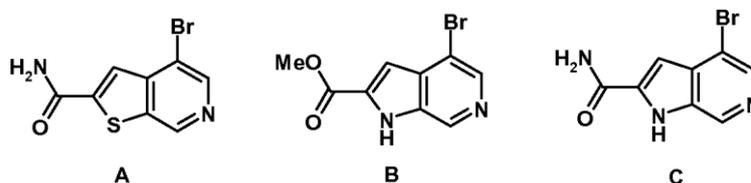
b) N-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)benzenosulfonamida

30 A una solución agitada de 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina (5,0 g, 24 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió piridina (3,0 ml, 37 mmol) seguido gota a gota de cloruro de benzenosulfonilo (4,5 ml, 35 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó a TA durante 18 h y se evaporó a sequedad a vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos al 15% en CH₂Cl₂ y después EtOAc de 0 a 5% en hexanos al 15% en CH₂Cl₂). Durante la evaporación de los disolventes precipitó el producto. La suspensión resultante se diluyó con hexano, se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (2,89 g, 34%) en forma de un sólido de color blanco. [También se obtuvo una fracción de solapamiento que contenía la amina de partida al 30% (2,60 g).]

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,61 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,73 - 7,77 (m, 2 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H). EM (EP) m/e 346,7 (M + H)⁺.

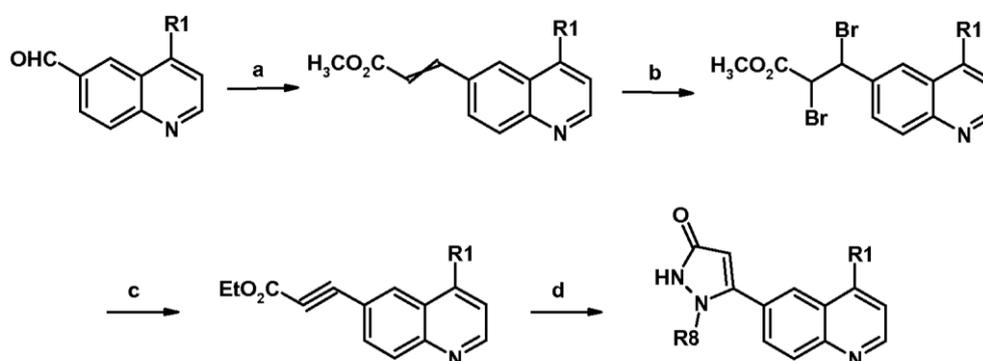
Se prepararon otros bromuros de heteroarilo (**R1**) que no están disponibles en el mercado de acuerdo con los siguientes procedimientos bibliográficos y se acoplaron con el éster borónico correspondiente que se ha indicado anteriormente:

Se usó el documento WO 2005110410 para preparar los intermedios A-C.



5

Esquema 15:

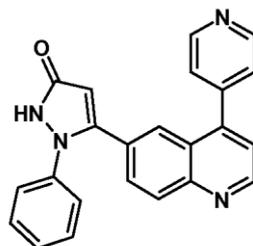


Condiciones: a) (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo, metanol, ta; b) bromo, cloruro de metileno, ta; c) i] hidróxido potásico, etanol, 95 °C; ii] ácido sulfúrico, etanol, 95 °C; d) *tert*-butóxido potásico, (**R8**)-hidrazina, tetrahidrofurano, ta - 65 °C.

10

Ejemplo de referencia 242

1-fenil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



a) 3-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo

15 Una mezcla de 4-(4-piridinil)-6-quinolinacetaldehído (2,29 g, 9,78 mmol) y (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (3,30 g, 9,78 mmol) en MeOH (75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1% en EtOAc) para dar el compuesto del título (2,71 g, 95%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EP)+ m/e 291 [M+H]⁺.

b) 2,3-dibromo-3-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo

20 Una solución de 3-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-propenoato de metilo (2,71 g, 9,33 mmol) en diclorometano (90 ml) se trató con bromo puro (4,80 ml, 9,33 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La evaporación a presión reducida dio el compuesto del título (4,20 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EP)+ m/e 451 [M+H]⁺.

c) 3-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-propinoato de etilo

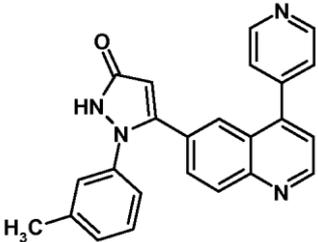
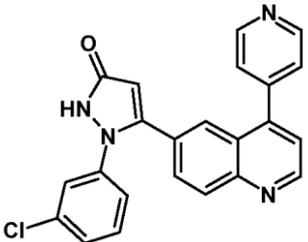
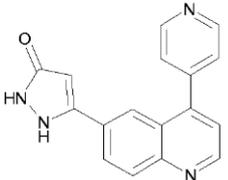
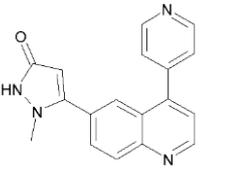
25 Una suspensión de 2,3-dibromo-3-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]propanoato de metilo (4,20 g, 9,33 mmol) en etanol (120

ml) se trató en una porción con gránulos de hidróxido potásico sólido y después se calentó a 95 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con etanol (90 ml) y H₂SO₄ concentrado (3 ml) y después se calentó a 95 °C durante 3,5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo húmedo resultante se recogió en una cantidad mínima de agua y después se hizo neutro con la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Esta solución se extrajo con EtOAc y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título (1,68 g, 60%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (EP)+ m/e 303 [M+H]⁺.

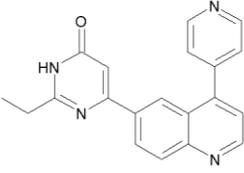
d) 1-fenil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

10 Una solución de fenilhidrazina (0,093 ml, 0,95 mmol) en THF anhidro (4,0 ml) se trató con una solución 1 M de *terc*-butóxido potásico en THF (1,89 ml, 1,89 mmol). La solución resultante se añadió a una solución de 3-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-2-propinoato de etilo (0,268 g, 0,95 mmol) en THF (10 ml). La solución de color pardo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 65 °C durante 1 hora. La suspensión de color naranja resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en NaHCO₃ acuoso saturado y después se extrajo en cloruro de metileno y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y después se evaporaron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por HPLC (acetonitrilo/agua, gradiente al 5 – 80%). El producto se concentró para dar un residuo y después se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (0,020 g, 6%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EP)+ m/e 365 [M+H]⁺.

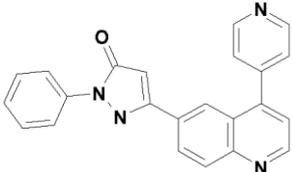
20 Los siguientes compuestos se prepararon o pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales usados para preparar el compuesto del Ejemplo 242:

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 243		379
Ejemplo de referencia 244		399
Ejemplo de referencia 245		289
Ejemplo de referencia 246		303

Seguendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 242, se preparó o puede prepararse 2-etil-6-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-4(1H)-pirimidinona sustituyendo hidrazina por clorhidrato de etilamidina. EM (EP)+ m/e 329 [M+H]⁺.

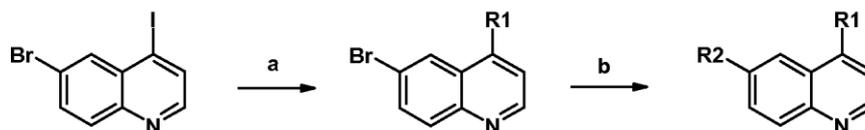
Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 273		329

Seguendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 242, se preparó o puede prepararse 2-fenil-5-[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona sustituyendo el alquilil etil éster por un alquilil metil éster. EM (EP)+ m/e 365 [M+H]⁺.

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
Ejemplo de referencia 248		365

5

Esquema 16:

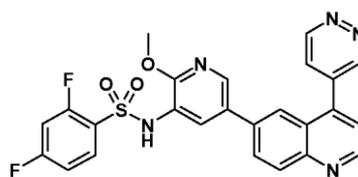


Condiciones: a) aril (R1) estannano, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento; b) bis(pinacolato)diboro, acetato potásico, catalizador de paladio, dioxano, calentamiento; después bromuro de heteroarilo (R2), catalizador de paladio, Na₂CO₃ acuoso saturado, dioxano, calentamiento.

10

Ejemplo 345

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



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

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

20

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

Una suspensión de 6-bromo-4-(4-piridazinil)quinolina (4,8 g, 16,78 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,69 g, 18,45 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (530 mg, 0,649 mmol) y acetato potásico (3,29 g, 33,6 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (120 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. Se observó la completa desaparición del bromuro de partida mediante análisis por CLEM. Después, la reacción se trató con N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-

25

difluorobencenosulfonamida (6,68 g, 17,61 mmol) y otra porción de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (550 mg, 0,673 mmol) y después se calentó a 110 °C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía (Analogix; MeOH al 5%/CH₂Cl₂ al 5%/EtOAc al 90%) dio 6,5 g (76%) del producto deseado. EM (EP)+ m/e 505,9 [M+H]⁺.

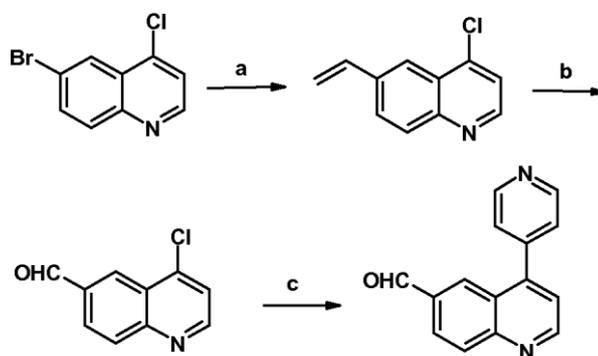
- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon o pueden prepararse siguiendo el procedimiento general usado en el Ejemplo 345

Ejemplo	Estructura	EM (EP) [M+H] ⁺
346		474
347		476
348		510

Intermedios:

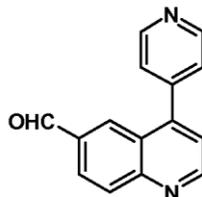
Intermedio 1

10 **Esquema A:**



Condiciones: a) tributil(vinil)estaño, Pd(PPh₃)₄, dioxano, calentamiento a reflujo; b) OsO₄, NaIO₄, 2,6-lutidina, *t*-BuOH, dioxano, H₂O, ta; c) ácido (4-piridil)borónico, Pd(PPh₃)₄, 2 M K₂CO₃, DMF, 100 °C.

4-(4-piridinil)-6-quinolinacarbaldéido



a) 4-cloro-6-etenilquinolina

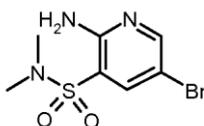
5 Una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolina (6,52 g, 26,88 mmol; véase J. Med. Chem., 21, 268 (1978)), tributil(vinil)estaño (8,95 g, 28,22 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (0,62 g, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 2,0 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0-4%:CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (5,1 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (EP)+ m/e 190 [M+H]⁺. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

10 b) 4-cloro-6-quinolinacarbaldéido

15 Una mezcla de 4-cloro-6-etenilquinolina (5,1 g, 26,88 mmol), 2,6-lutidina (5,76 g, 53,75 mmol), (meta)periyodato de sodio (22,99 g, 107,51 mmol) y tetraóxido de osmio (5,48 g de una solución al 2,5% en terc-butanol, 0,538 mmol) en 1,4-dioxano:H₂O (350 ml de una mezcla 3:1) se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (4,26 g, 83% en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (EP)+ m/e 192 [M+H]⁺.

c) 4-(4-piridinil)-6-quinolinacarbaldéido

20 Una mezcla de 4-cloro-6-quinolinacarbaldéido (3,24 g, 16,92 mmol), ácido 4-piridilborónico (3,12 g, 25,38 mmol), tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (0,978 g, 0,846 mmol) y K₂CO₃ acuoso 2 M (7,02 g, 50,76 mmol, 25,4 ml de una solución 2 M) en DMF (100 ml) se calentó a 100 °C durante 3,0 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua y NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 5%:CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (2,03 g, 51%) en forma de un sólido de color castaño. EM (EP)+ m/e 235 [M+H]⁺.

Intermedio 225 **Preparación de 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-piridinasulfonamida**

a) cloruro de 2-amino-5-bromo-3-piridinasulfonilo

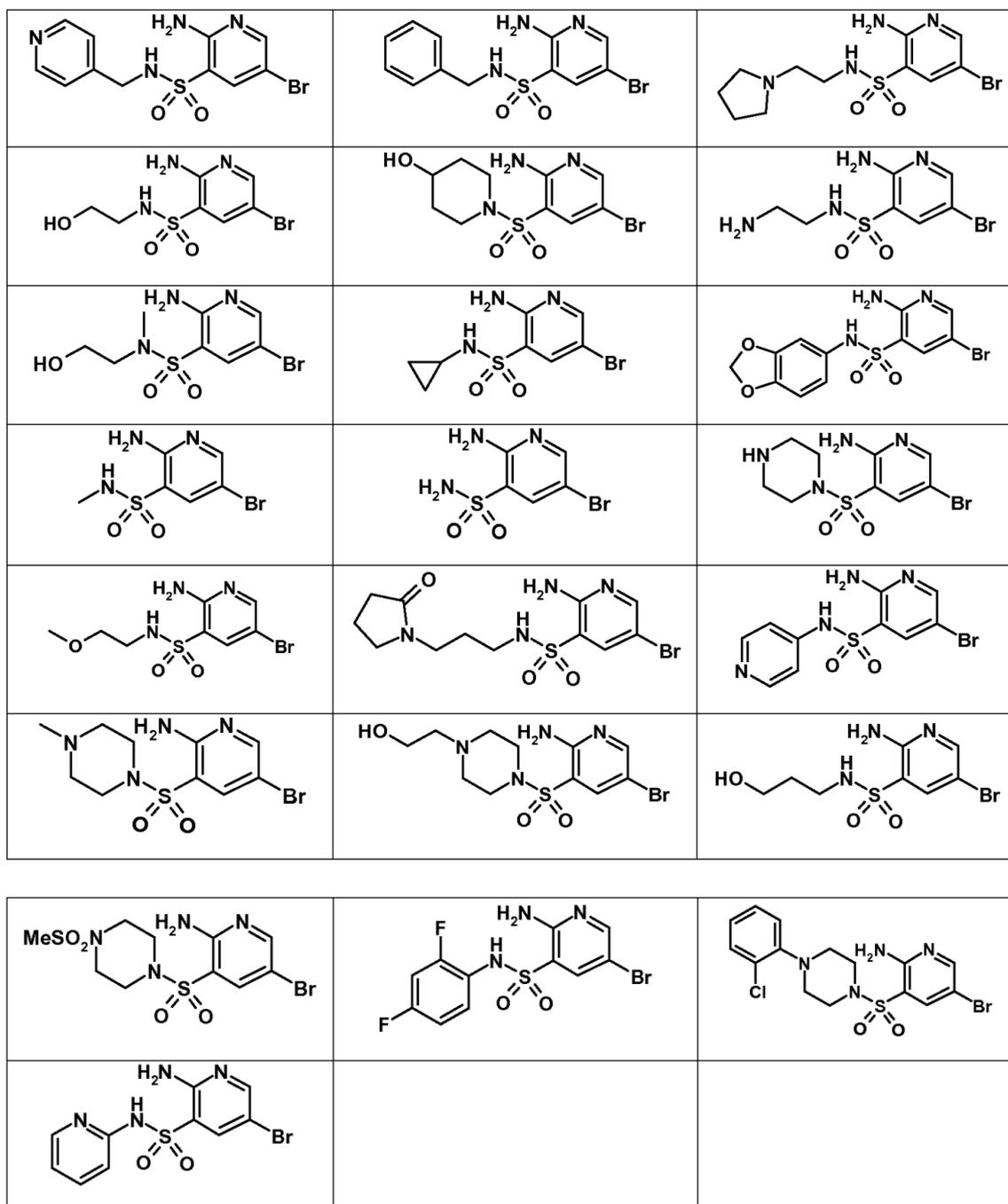
30 A una solución enfriada (0 °C) de ácido clorosulfónico (58 ml) con agitación vigorosa se le añadió en porciones 5-bromo-2-piridinamina (86,7 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo (~100 g) con agitación vigorosa. El precipitado de color amarillo resultante se recogió por filtración por succión, lavando con agua fría y éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja-amarillo (18,1 g, rendimiento de 77%). EM (EP)+ m/e 272,8 [M+H]⁺.

35 * Pueden prepararse otros cloruros de sulfonilo usando este procedimiento, variando la elección del arilo o heteroarilo sustituido.

b) 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-piridinasulfonamida

40 A una suspensión fría (0 °C) de cloruro de 2-amino-5-bromo-3-piridinasulfonilo (92,1 mmol) en 1,4-dioxano seco (92 ml) se le añadió piridina (101,3 mmol) seguido de una solución 2 M de dimetilamina en THF (101,3 mmol). La reacción se dejó calentar a ta durante 2 h, se calentó a 50 °C durante 1 h y después se enfrió a ta. Después de un periodo de reposo de 2 h, el precipitado se recogió por filtración y se aclaró con una cantidad mínima de agua fría. El secado del precipitado hasta alcanzar un peso constante a alto vacío proporcionó 14,1 g (55%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EP)+ m/e 279,8, 282,0 [M+H]⁺.

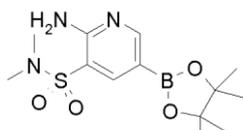
* Se prepararon o pueden prepararse otras sulfonamidas usando este procedimiento, variando la elección del cloruro de sulfonilo y la amina.



5

Intermedio 3

Preparación de 2-amino-N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinasulfonamida



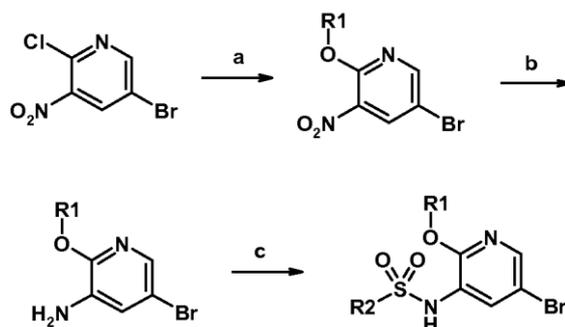
c) A una solución de 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-piridinasulfonamida (7,14 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se le

añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (7,86 mmol), acetato potásico (28,56 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) y diclorometano (1:1) (0,571 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La reacción se concentró a vacío, se disolvió de nuevo en acetato de etilo (50 ml) y se purificó sobre sílice usando acetato de etilo al 60%/hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (86%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,41 (d, 1 H, J = 1,52), 7,92 (d, 1 H, J = 1,77), 2,68 (s, 6 H), 1,28 (s, 12 H).

* Pueden prepararse otros ácidos de boronato o borónicos usando este procedimiento, variando la elección del bromuro de arilo o heteroarilo.

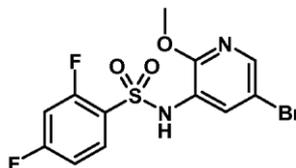
Esquema 17:



Condiciones: a) NaO(R1), (R1)OH, de 0 °C a temperatura ambiente; b) SnCl₂·2H₂O, acetato de etilo, calentamiento a reflujo; c) (R2)SO₂Cl, piridina, de 0 °C a temperatura ambiente.

Intermedio 4

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



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

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

EM (EP)+ m/e 232,8, 234,7 [M+H]⁺.

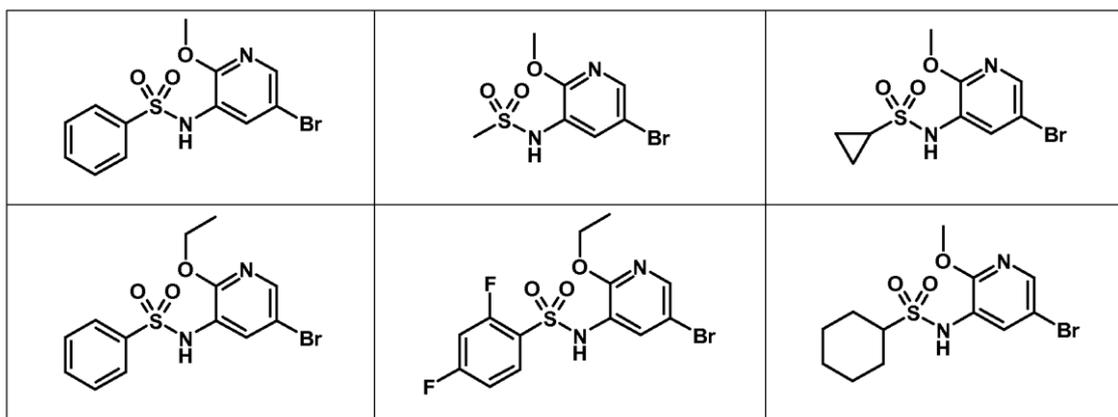
b) 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina

A una solución de 5-bromo-2-(metiloxi)-3-nitropiridina (45 g, 193 mmol) en acetato de etilo (1 l) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (174 g, 772 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 h. El análisis por LC/MS indicó que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadieron 20% en mol de cloruro de estaño (II) dihidrato y se continuó el calentamiento a reflujo. Después de 2 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se trató con hidróxido de sodio 2 N y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, a la mezcla se le añadió cloruro de metileno (1 l), se filtró a través de Celite y se lavó con cloruro de metileno (500 ml). Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (23 g, 113 mmol, rendimiento de 58,7%). El producto se usó en bruto en reacciones posteriores. EM (EP)+ m/e 201,9, 203,9 [M+H]⁺.

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

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

* Se prepararon o pueden prepararse otras N-[5-bromo-2-(alcoxi)-3-piridinil]sulfonamidas usando este procedimiento, variando la elección del cloruro de sulfonilo y el alcóxido.



10 Composición en cápsulas ejemplar

Una forma de dosificación oral para administrar la presente invención se produce rellenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con los ingredientes en las proporciones que se muestran en la siguiente Tabla I.

Tabla I

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
Compuesto del ejemplo 1	25 mg
Lactosa	55 mg
Talco	16 mg
Estearato de Magnesio	4 mg

15 Composición parenteral inyectable ejemplar

Una forma inyectable para administrar la presente invención se produce agitando 1,5% en peso del compuesto del ejemplo 1 en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

Composición en comprimidos ejemplar

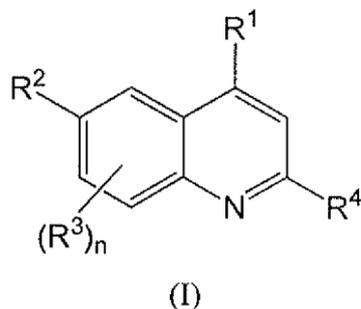
- 20 Se mezclan la sacarosa, el sulfato de calcio dihidrato y un inhibidor de PI3K como se muestra en la siguiente Tabla II, y se granulan en las proporciones mostradas con una solución al 10% de gelatina. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico; se tamizan y se comprimen formando comprimidos.

Tabla II

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
Compuesto del ejemplo 1	20 mg
Sulfato de calcio deshidratado	30 mg
Sacarosa	4 mg
Almidón	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0,5 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la que

5 R^2 es un grupo piridinilo o piridinilo sustituido,

R^1 está seleccionado de un grupo que consiste en: heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

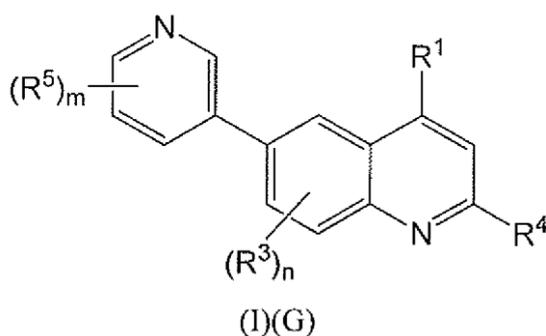
10 cada R^3 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido, heterocicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_3-C_7 sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro, aciloxi y ariloxi; y

15 R^4 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido, heterocicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_3-C_7 sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro, aciloxi y ariloxi; y

n es 1 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I)(G):



en la que

R^1 está seleccionado de un grupo que consiste en: heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

25 cada R^3 y R^5 está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilamino, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido, heterocicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_3-C_7 sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, aciloxi y ariloxi;

30 R^4 está seleccionado de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilamino, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido,

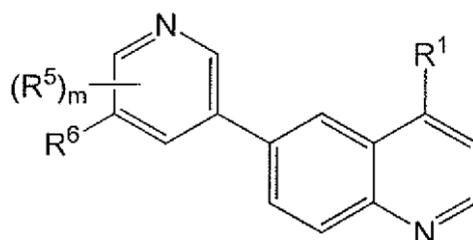
heterocicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ sustituido, alquilcarboxi, aminoalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilcicloalquilo, arilcicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, aciloxi y ariloxi;

o R⁵ es R⁶, en el que R⁶ es -SO₂NR⁸⁰ o -NSO₂R⁸⁰, en las que R⁸⁰ está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₃-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo y -(CH₂)_pCOOH y heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_pCOOH, en la que p es 0 - 2;

n es 1 - 2, m es 0 - 3; y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I)(K):



(I)(K)

en la que R¹ está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilo, alcoxi, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

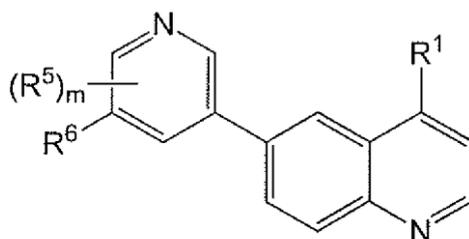
R⁵ está seleccionado independientemente de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, ciano, hidroxilo y alcoxi;

m es 0 - 1;

R⁶ es -SO₂NR⁸⁰ o -NSO₂R⁸⁰, en las que R⁸⁰ está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo y -(CH₂)_pCOOH, y heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_pCOOH, en la que p es 0 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I)(M):



(I)(M)

en la que

R¹ está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilamino, alcoxi, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

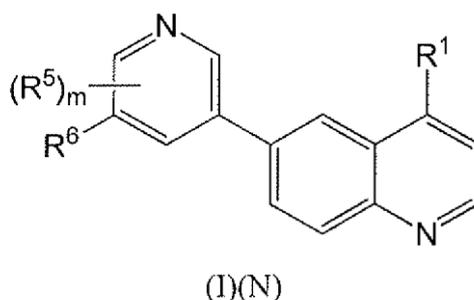
5 R⁵ está seleccionado de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi;

m es 0 - 1;

10 R⁶ es -NSO₂R⁸⁰, en la que R⁸⁰ está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo y -(CH₂)_pCOOH, y heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_pCOOH, en la que p es 0 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I)(N):



en la que

20 R¹ está seleccionado de un grupo que consiste en: heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino, amino sustituido, arilamino, acilamino, heterocicloalquilamino, alcoxi, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido;

R⁵ está seleccionado de: hidrógeno, halógeno, acilo, amino, amino sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi;

25 m es 0 - 1;

30 R⁶ es -SO₂NR⁸⁰, en la que R⁸⁰ está seleccionado de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₆ sustituido, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₆ sustituido, arilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, amino, amino sustituido, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo y -(CH₂)_pCOOH, y heteroarilo opcionalmente condensado con un anillo de cinco miembros o sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, oxo o -(CH₂)_pCOOH, en la que p es 0 - 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 6. Un compuesto según se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una o más patologías seleccionadas de un grupo que consiste en:

40 trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos y lesiones pulmonares, en un ser humano.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado de un grupo que consiste en agentes antimicrotubulares, complejos de

- 5 coordinación con platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de rutas de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasas no asociadas a receptores, agentes inmunoterápicos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular, para su uso en la coadministración para tratar cáncer.
8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que la patología está seleccionada de un grupo que consiste en: esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis, infección/inflamación cerebral, meningitis y encefalitis.
- 10 9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que la patología está seleccionada de un grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, apoplejía y estados patológicos isquémicos.
10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que la patología está seleccionada de un grupo que consiste en: aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, elevación de la presión sanguínea y vasoconstricción.
- 15 11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que la patología está seleccionada de un grupo que consiste en: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, apoplejía, isquemia-reperfusión, agregación/activación plaquetaria, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis invasiva, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, sepsis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón, e inflamación de las vías respiratorias pulmonares.
- 20 12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que la enfermedad es cáncer.
13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el cáncer está seleccionado de un grupo que consiste en: cerebral (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, de cabeza y cuello, renal, de pulmón, hepático, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y de tiroides.
- 25 14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el cáncer está seleccionado de un grupo que consiste en: cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata y leucemia.
- 30 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 35 17. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de una o más fosfatoinositido 3 cinasas (PI3K) en un ser humano.
18. Un compuesto para su uso según la reivindicación 17, en el que dicha PI3 cinasa es una PI3 α .
19. Un compuesto para su uso según la reivindicación 17, en el que dicha PI3 cinasa es una PI3 γ .
20. Un compuesto para su uso según la reivindicación 17, en el que dicha PI3 cinasa es una PI3 δ .

40