

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 189**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2007 E 07862580 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2096919**

54 Título: **Derivados de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina sustituidos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas con la angiogénesis**

30 Prioridad:

**05.12.2006 US 873090 P**

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

**30.05.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HENTEMANN, MARTIN;  
WOOD, JILL;  
SCOTT, WILLIAM;  
MICHELS, MARTIN;  
CAMPBELL, ANN-MARIE;  
BULLION, ANN-MARIE;  
ROWLEY, R. BRUCE y  
REDMAN, ANIKO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 572 189 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 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina sustituidos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas con la angiogénesis

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a compuestos nuevos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el uso de los compuestos o composiciones en la inhibición y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la fosfotidilinositol-3-quinasa (PI3K), en particular en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y/o de angiogénesis, como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

**Antecedentes de la invención**

10 En la última década el concepto de desarrollar medicaciones anticancerosas contra proteína quinasas blanco anormalmente activas ha conducido a un número de sucesos. Además de las acciones de las proteína quinasas, las lípido quinasas también cumplen un rol importante en la generación de segundos mensajeros reguladores críticos. La familia de lípido quinasas PI3K genera 3'-fosfoinosítidos que se unen y activan una variedad de blancos celulares, iniciando un amplio rango de cascadas de transducción de señales (Vanhaesebroeck *et al.*, 2001; Toker, 2002; Pendaries *et al.*, 2003; Downes *et al.*, 2005). Finalmente, estas cascadas inducen cambios en múltiples procesos celulares, incluyendo proliferación celular, sobrevida celular, diferenciación, tráfico de vesículas, migración y quimiotaxis.

20 Las PI3K pueden dividirse en tres clases distintas basado en diferencias tanto de estructura como de preferencia de sustratos. Aunque los miembros de la familia de PI3K de Clase II se han relacionado con la regulación del crecimiento tumoral (Brown and Shepard, 2001; Traer *et al.*, 2006), la mayor parte de las investigaciones se ha centrado en las enzimas de Clase I y su papel en el cáncer (Vivanco And Sawyers, 2002; Workman, 2004, Chen *et al.*, 2005; Hennessey *et al.*, 2005; Stauffer *et al.*, 2005; Stephens *et al.*, 2005; Cully *et al.*, 2006).

25 Las PI3K de Clase I se han dividido tradicionalmente en dos subclases distintivas basado en diferencias en la composición proteica de las subunidades. Las PI3K de Clase IA están compuestas por una subunidad catalítica p110 catalítica (p110  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\delta$ ) que forma un heterodímero con un miembro de la familia de subunidades reguladoras p85. Por otro lado, la subunidad catalítica PI3K de Clase IB (p110 $\gamma$ ) se heterodimeriza con una subunidad reguladora p101 distinta (revisado por Vanhaesebroeck and Waterfield, 1999; Funaki *et al.*, 2000; Katso *et al.*, 2001). La región C-terminal de estas proteínas contiene un dominio catalítico que posee una homología distante con las proteínas quinasas. La estructura de PI3K $\gamma$  es similar a las p110 de Clase IA, pero no contiene al sitio de unión p85 N-terminal (Domin and Waterfield, 1997). Aunque es similar en la estructura global, la homología entre las subunidades p110 catalíticas es baja a moderada. La mayor homología entre las isoformas de PI3K es en el bolsillo quinasa del dominio quinasa.

35 Las isoformas de PI3K de Clase IA se asocian con tirosina quinasas de receptores activadas (RTKs) (incluyendo PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-KIT, CSF-R y Met) o con proteínas adaptadoras fosforiladas con tirosina (tal como Grb2, Cbl, IRS-1 o Gab1), a través de sus subunidades reguladoras p85 que darán como resultado la estimulación de la actividad lípido quinasa. Se ha demostrado que la activación de la actividad lípido quinasa de las isoformas p110 $\beta$  y p110 $\gamma$  tiene lugar como respuesta a la unión a formas activadas del oncogen ras (Kodaki *et al.*, 1994). De hecho, la actividad oncogénica de estas isoformas puede requerir la unión a ras (Kang *et al.*, 2006). Por el contrario, las isoformas p110 $\alpha$  y p110 $\delta$  exhiben una actividad oncogénica independiente de la unión a ras por activación constitutiva de Akt.

45 Las PI3K de Clase I catalizan la conversión de PI(4,5)P<sub>2</sub> [PIP<sub>2</sub>] en PI(3,4,5)P<sub>3</sub> [PIP<sub>3</sub>]. La producción de PIP<sub>3</sub> por PI3K afecta a múltiples procedimientos de señalización que regulan y coordinan los objetivos biológicos de proliferación celular, sobrevida celular, diferenciación y migración celular. PIP<sub>3</sub> se une por proteínas que contienen al dominio de homología con Pleckstrina (PH), incluyendo la quinasa dependiente de fosfoinosítido, PDK1 y el producto del proto-oncogen Akt, localizando estas proteínas en regiones de transducción de señales activa y contribuyendo también de manera directa en su activación (Klippel *et al.*, 1997; Fleming *et al.*, 2000; Itoh and Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Esta co-localización de PDK1 con Akt facilita la fosforilación y activación de Akt. La fosforilación carboxilo-terminal de Akt sobre Ser<sup>473</sup> promueve la fosforilación de Thr<sup>308</sup> en el bucle de activación Akt (Chan and Tschlis, 2001; Hodgekinson *et al.*, 2002; Scheid *et al.*, 2002; Hresko *et al.*, 2003). Una vez activa, la Akt fosforila y regula múltiples quinasas reguladoras de las vías que afectan de manera directa el avance del ciclo celular y la sobrevida celular.

55 Muchos de los efectos de la activación de Akt están mediados por su regulación negativa de las vías que afectan la sobrevida celular y que comúnmente están desregulados en el cáncer. Akt promueve la sobrevida celular del tumor por regulación de los componentes de la maquinaria apoptótica y del ciclo celular. Akt es una de diversas quinasas que fosforilan e inactivan las proteínas pro-apoptóticas BAD (del Paso *et al.*, 1997; Pastorino *et al.*, 1999). Akt también puede promover la sobrevida celular por bloqueo de la activación de la caspasa dependiente del citocromo C por fosforilación de la Caspasa 9 sobre Ser<sup>196</sup> (Cardone *et al.*, 1998).

Akt afecta la transcripción genética en distintos niveles. La fosforilación mediada por Akt de la ubiquitina ligasa MDM2 E3 en Ser<sup>166</sup> y Ser<sup>186</sup> facilita la importación nuclear de MDM2 y la formación y activación del complejo de la ubiquitina ligasa. La MDM2 nuclear busca al supresor tumoral p53 para su degradación, un procedimiento que puede bloquearse por LY294002 (Yap *et al.*, 2000; Ogarawa *et al.*, 2002). La subsensibilización de p53 por MDM2 afecta de manera negativa la transcripción de los genes pro-apoptóticos regulados por la p53 (por ejemplo Bax, Fas, PUMA y DR5), el inhibidor del ciclo celular, p21<sup>Cip1</sup>, y el supresor tumoral PTEN (Momand *et al.*, 2000; Hupp *et al.*, 2000; Mayo *et al.*, 2002; Su *et al.*, 2003). De manera similar, la fosforilación mediada por Akt de los factores de transcripción Forkhead FKHR, FKHL y AFX (Kops *et al.*, 1999; Tang *et al.*, 1999), facilita su unión a las proteínas 14-3-3 y es exportada del núcleo celular al citosol (Brunet *et al.*, 1999). Esta inactivación funcional de la actividad Forkhead también afecta la transcripción pro-apoptótica y pro-angiogénica incluyendo la transcripción del ligando Fas (Ciechomska *et al.*, 2003) Bim, un miembro de la familia Bcl-2 pro-apoptótica (Dijkers *et al.*, 2000) y el antagonista de angiopoyetina-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly *et al.*, 2004). Los factores de transcripción Forkhead regulan la expresión del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (Cdk), p27<sup>Kip1</sup>. Aún más, se ha demostrado que los inhibidores de PI3K inducen la expresión de p27<sup>Kip1</sup> que da como resultado la inhibición de Cdk1, arresto del ciclo celular y apoptosis (Dijkers *et al.*, 2000). También se ha informado que Akt fosforila a p21<sup>Cip1</sup> en Thr<sup>145</sup> y a p27<sup>Kip1</sup> en Thr<sup>157</sup> facilitando su asociación con las proteínas 14-3-3, lo que da como resultado una exportación del núcleo y retención en el citoplasma, impidiendo de esa manera que inhiba a las Cdks nucleares (Zhou *et al.*, 2001; Motti *et al.*, 2004; Sekimoto *et al.*, 2004). Además de estos efectos, Akt fosforila a la IKK (Romashkova and Makarov, 1999), lo que conduce a la fosforilación y degradación de IκB y la subsiguiente traslocación nuclear de NFκB, resultando en la expresión de genes de supervivencia, tales como IAP y Bcl-XL.

La vía PI3K/Akt también está ligada a la supresión de la apoptosis a través de las MAP quinasas JNK y p38<sup>MAPK</sup> que están asociadas con la inducción de la apoptosis. Se ha postulado que Akt suprime a la señalización de JNK y p38<sup>MAPK</sup> por medio de fosforilación e inhibición de dos quinasas reguladoras JNK/p38, la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) (Kim *et al.*, 2001; Liao and Hung, 2003; Yuan *et al.*, 2003) y la quinasa 3 de linaje mixto (MLK3) (Lopez-Illasaca *et al.*, 1997; Barthwal *et al.*, 2003; Figueroa *et al.*, 2003;). Se observa inducción de la actividad de p38<sup>MAPK</sup> en los tumores tratados con agentes citotóxicos y es necesario para que dichos agentes puedan inducir muerte celular (revisado por Olson and Hallahan, 2004). Por lo tanto, los inhibidores de la vía PI3K pueden promover las actividades de los fármacos citotóxicos co-administrados.

Un rol adicional de la señalización PI3K/Akt comprende la regulación del avance del ciclo celular por modulación de la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3). La actividad de GSK3 es elevada en células quiescentes, donde fosforila la ciclina D<sub>1</sub> en Ser<sup>286</sup>, dirigiendo la proteína para su ubiquitinación y degradación (Diehl *et al.*, 1998) y bloqueando la entrada en la fase S. Akt inhibe la actividad de GSK3 por fosforilación en Ser<sup>9</sup> (Cross *et al.*, 1995). Esto da como resultado una elevación de los niveles de la Ciclina D<sub>1</sub> que promueve el avance del ciclo celular. La inhibición de la actividad de GSK3 también afecta la proliferación celular por activación de la vía de señalización wnt/beta-catenina (Abbosh and Nephew, 2005; Naito *et al.*, 2005; Wilker *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2006; Segrelles *et al.*, 2006). La fosforilación mediada por Akt de GSK3 conduce a la estabilización y localización nuclear de la proteína beta-catenina, lo que a su vez lleva a una mayor expresión de c-myc y ciclina D1, que son los blancos de la vía de beta-catenina/Tcf.

Aunque la señalización de PI3K se utiliza en muchas de las redes de transducción de señales asociadas tanto con oncogenes como con supresores tumorales, la PI3K y su actividad se han relacionado directamente con el cáncer. Se ha observado sobreexpresión de ambas isoformas p110α y p110β en tumores y líneas celulares de vejiga y colon, y la sobreexpresión en general se correlaciona con una mayor actividad PI3K (Benistant *et al.*, 2000). También se ha informado sobreexpresión de p110α en tumores y líneas celulares de tumores de ovario y del cuello del útero, así como en carcinomas de células escamosas de pulmón. La sobreexpresión de p110α en las líneas tumorales de cuello de útero y de ovario se asocia con una mayor actividad PI3K (Shayesteh *et al.*, 1999; Ma *et al.*, 2000). Se ha observado una actividad elevada de PI3K en carcinomas colorrectales (Phillips *et al.*, 1998) y también se ha observado una mayor expresión en los carcinomas de mama (Gershtein *et al.*, 1999).

Durante los últimos pocos años, se han identificado mutaciones somáticas en el gen que codifica p110α (PIK3CA) en numerosos tipos de cáncer. Los datos recolectados hasta la fecha sugieren que PIK3CA se muta en aproximadamente un 32 % de cáncer colorrectal (Samuels *et al.*, 2004; Ikenoue *et al.*, 2005), un 18-40 % en el cáncer de mama (Bachman *et al.*, 2004; Campbell *et al.*, 2004; Levine *et al.*, 2005; Saal *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2005), un 27 % de glioblastomas (Samuels *et al.*, 2004; Hartmann *et al.*, 2005; Gallia *et al.*, 2006), un 25 % de cáncer gástrico (Byun *et al.*, 2003; Samuels *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2005), un 36 % de carcinomas hepatocelulares (Lee *et al.*, 2005), un 4-12 % de cáncer de ovario (Levine *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2005), un 4 % de cáncer de pulmón (Samuels *et al.*, 2004; Whyte and Holbeck, 2006) y hasta un 40 % del cáncer de endometrio (Oda *et al.*, 2005). Asimismo se han informado mutaciones en PIK3CA en oligodendromas, astrocitoma, meduloblastoma y tumores de tiroides (Broderick *et al.*, 2004; Garcia-Rostan *et al.*, 2005). Basado en la alta frecuencia de mutación observada, PIK3CA es uno de los dos genes mutados con mayor frecuencia que se asocian con el cáncer, siendo el otro el gen K-ras. Más del 80 % de las mutaciones de PIK3CA se agrupan dentro de dos regiones de la proteína, los dominios helicoidal (E545K) y catalítico (H1047R). El análisis bioquímico y los estudios de expresión de proteínas han demostrado que ambas mutaciones conducen a una mayor actividad catalítica constitutiva de p110α y que de hecho son oncogénicas (Bader *et al.*, 2006; Kang *et al.*, 2005; Samuels *et al.*, 2005; Samuels and Ericson, 2006). Recientemente, se ha informado que los fibroblastos de embrión de ratón noqueados para PIK3CA son deficientes

en la señalización descendente desde diversos receptores de factores de crecimiento (IGF-1, insulina, PDGF, EGF) y son resistentes a la transformación por una variedad de RTK oncogénicas (IGFR, EGFR de tipo salvaje y mutantes activadores somáticos de EGFR, Her2/Neu) (Zhao *et al.*, 2006).

5 Los estudios funcionales de PI3K *in vivo* han demostrado que la subsensibilización mediada por ARNsi de p110 $\beta$  inhibe la fosforilación de Akt y el crecimiento de células HeLa tumorales en ratones desnudos (Czauderna *et al.*, 2003). En experimentos similares, también se demostró que la subsensibilización mediada por ARNsi de p110 $\beta$  inhibe el crecimiento de células de glioma maligno *in vitro* e *in vivo* (Pu *et al.*, 2006). La inhibición de la función de PI3K por las subunidades reguladoras p85 negativas dominantes puede bloquear la mitogénesis y la transformación celular (Huang *et al.*, 1996; Rahimi *et al.*, 1996). Asimismo se han identificado diversas mutaciones somáticas en los genes que codifican las subunidades reguladoras p85a y p85b de la PI3K que dan como resultado una elevada actividad lípido quinasa en numerosas células cancerosas (Janssen *et al.*, 1998; Jimenez *et al.*, 1998; Philp *et al.*, 2001; Jucker *et al.*, 2002; Shekar *et al.*, 2005). Los anticuerpos neutralizantes de PI3K también bloquean la mitogénesis y pueden inducir apoptosis *in vitro* (Roche *et al.*, 1994; Roche *et al.*, 1998; Benistant *et al.*, 2000). Los estudios comprobatorios del principio *in vivo* usando los inhibidores de PI3K LY294002 y wortmanina, demuestran que la inhibición de la señalización de PI3K demora el crecimiento del tumor *in vivo* (Powis *et al.*, 1994; Shultz *et al.*, 1995; Semba *et al.*, 2002; Ihle *et al.*, 2004).

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

La importancia de la señalización de PI3K en la tumorigénesis se acentúa además por los hallazgos que el supresor tumoral PTEN, una fosfatasa de PI(3)P, se encuentra entre los genes más comúnmente inactivados en distintos tipos de cáncer en humanos (Li *et al.*, 1997; Steck *et al.*, 1997; Ali *et al.*, 1999; Ishii *et al.*, 1999). PTEN desfosforila PI(3,4,5)P<sub>3</sub> en PI(4,5)P<sub>2</sub> antagonizando de esa manera la señalización dependiente de PI3K. Las células que contienen un PTEN funcionalmente inactivo tienen niveles elevados de PIP<sub>3</sub>, niveles elevados de actividad de señalización de PI3K (Haas-Kogan *et al.*, 1998; Myers *et al.*, 1998; Tailor *et al.*, 2000), mayor potencial proliferativo y menor sensibilidad a estímulos pro-apoptóticos (Stambolic *et al.*, 1998). La reconstrucción de un PTEN funcional suprime la señalización de PI3K (Tailor *et al.*, 2000), inhibe el crecimiento celular y vuelve a sensibilizar a las células a los estímulos pro-apoptóticos (Myers *et al.*, 1998; Zhao *et al.*, 2004). De manera similar, el restablecimiento de la función de PTEN en tumores que carecen de un PTEN funcional inhibe el crecimiento tumoral *in vivo* (Stahl *et al.*, 2003; Su *et al.*, 2003; Tanaka and Grossman, 2003) y sensibiliza a las células a los agentes citotóxicos (Tanaka and Grossman, 2003).

35 La familia de PI3K de clase I cumple claramente un rol importante en la regulación de múltiples vías de transducción de señales que promueven la supervivencia celular y la proliferación celular, y la activación de su actividad lípido quinasa contribuye significativamente en el desarrollo de formas malignas en humanos. Aún más, la inhibición de PI3K puede evitar potencialmente los mecanismos celulares subyacentes de la resistencia a los agentes quimioterapéuticos. Por ello es que un inhibidor potente de las actividades de PI3K de Clase I tendría el potencial de no solo inhibir el crecimiento tumoral sino también de sensibilizar las células tumorales a los estímulos pro-apoptóticos *in vivo*.

Las vías de transducción de señales que se originan de los receptores de quimioatracción son considerados blancos importantes en el control de la motilidad de leucocitos en las enfermedades inflamatorias. El tráfico de leucocitos es controlado por los factores de quimioatracción que activan a los GPCR heterotriméricos y así desencadena una variedad de eventos intracelulares descendentes. La transducción de señales a lo largo de estas vías que da como resultado la movilización de Ca<sup>2+</sup> libre, la reorganización del citoesqueleto y movimiento direccional depende de los segundos mensajeros derivados de lípidos producidos por la actividad de PI3K (Wymann *et al.*, 2000; Stein and Waterfield, 2000).

50 PI3K $\gamma$  modula los niveles basales de AMPc y controla la contractilidad en las células. Investigaciones recientes indican que las alteraciones en los niveles basales de AMPc contribuyen en una mayor contractilidad en ratones mutantes. Esta investigación muestra entonces que los inhibidores de PI3K $\gamma$  permitirían tratamientos potenciales de insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis, tromboembolia y diabetes.

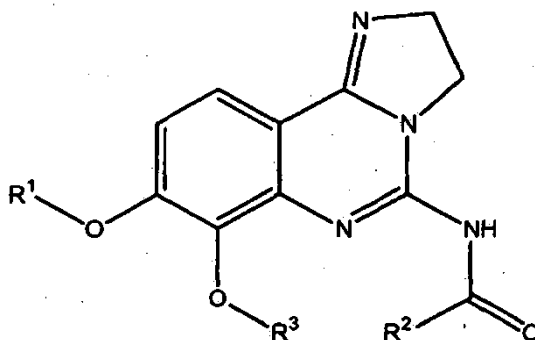
55 Se esperaría que los inhibidores de PI3K bloquearan la transducción de señales de los GPCR y bloquearan así la activación de diversas células inmunes, lo que conduce a un perfil anti-inflamatorio amplio con potencial en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras, incluyendo asma, dermatitis atópica, rinitis, enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), shock séptico, enfermedades de las articulaciones, patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y enfermedad de Graves, diabetes, cáncer, trastornos de la contractilidad del miocardio, tromboembolia y aterosclerosis.

Los compuestos inhibidores de PI3K y las composiciones que se describen en la presente, incluyendo sales, metabolitos, solvatos, solvatos de sales, hidratos y formas estereoisoméricas de los mismos, exhiben actividad antiproliferativa y por consiguiente son de utilidad para prevenir o tratar los trastornos asociados con una hiperproliferación.

- 5 La Solicitud Internacional de Patente WO 2004/029055 A1 se refiere a derivados de azol-pirimidina condensados novedosos, a procedimientos para prepararlos y a preparaciones farmacéuticas que los contienen. Dichos derivados de azol-pirimidina condensados exhiben una potencia mejorada para la inhibición de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3k). El documento WO 2004/029055 A1 no describe o ejemplifica específicamente los compuestos de la presente invención como se describen en el presente documento y como se define en las reivindicaciones en el presente documento.

### Descripción de la invención

Una realización de esta invención abarca un compuesto que tiene la fórmula (I):



Fórmula I

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

R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHR<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>5</sup>);

R<sup>2</sup> es un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> es alquilo o cicloalquilo;

- 20 R<sup>4</sup> es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi y R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser iguales o diferentes y son independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo o R<sup>6</sup> y R<sup>5</sup> pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3-7 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede sustituirse opcionalmente con 1 o más grupos R<sup>6</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede sustituirse opcionalmente con 1 o más grupos R<sup>6</sup>;

- 25 en cada aparición de R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes y es independientemente halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo, alquil-OR<sup>7</sup>, alquil-SR<sup>7</sup>, alquil-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), alquil-COR<sup>7</sup>, -CN, -COOR<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>) o -NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup> cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 1 o más grupos R<sup>8</sup>;

- 30 en cada aparición de R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes y es independientemente alquilo, cicloalquilalquilo o alquil-OR<sup>7</sup>;

en cada aparición de R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

- 35 en cada aparición de R<sup>8</sup> es independientemente nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

n es un número entero de 1-4 y m es un número entero de 0-4 con la condición de que cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con los átomos al que están unidos para formar un anillo que contiene nitrógeno de 5-6 miembros, n + m ≤ 4.

- 40 En una realización preferida, la invención abarca el compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es un heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

En otra realización preferida, la invención abarca el compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente alquilo;

- 45 Aún en otra realización preferida, la invención abarca el compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6

miembros que contiene al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede sustituirse opcionalmente con 1 o más grupos R<sup>6</sup>.

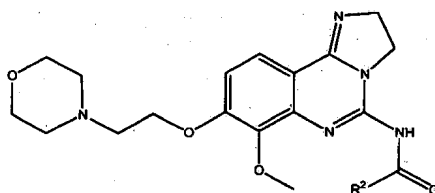
Todavía en otra realización preferida, la invención abarca el compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es hidroxilo.

5 En otra realización preferida, la invención abarca el compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que pueden sustituirse opcionalmente con 1 o más grupos R<sup>6</sup>.

Todavía en otra realización preferida, la invención abarca el compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es metilo.

10 Aún en otra realización preferida, la invención abarca el compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>; más preferentemente piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

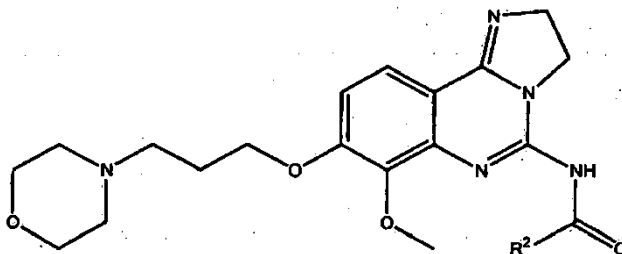
En una realización distinta, la invención abarca un compuesto de fórmula (Ia)



15 **Fórmula Ia**

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente.

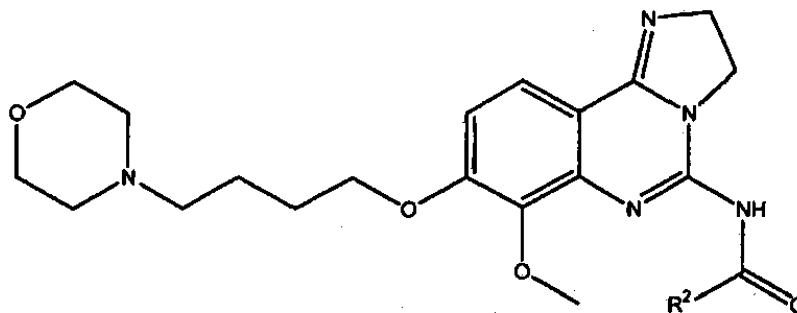
En otra realización distinta, la invención abarca un compuesto de fórmula (Ib)



20 **Fórmula Ib**

o un sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente.

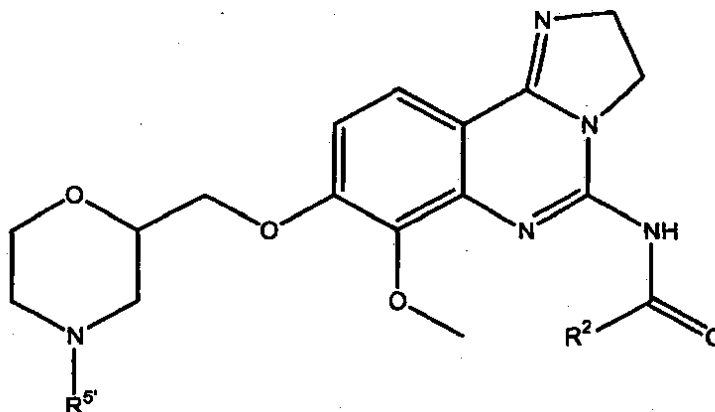
Aún en otra realización distinta, la invención abarca un compuesto de fórmula (Ic)



25 **Fórmula Ic**

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente.

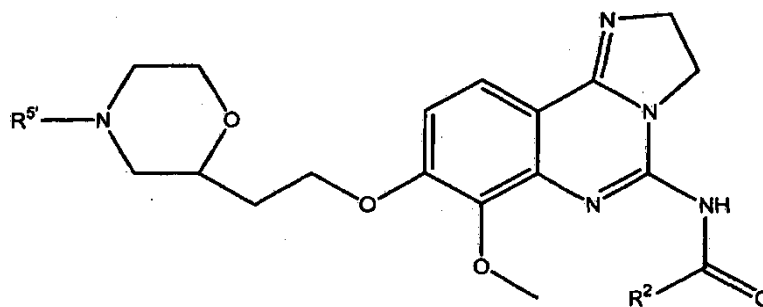
Todavía en otra realización distinta, la invención abarca un compuesto de la fórmula (Id):



Fórmula Id

5 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente.

Todavía en otra realización distinta, la invención abarca un compuesto de la fórmula (Ie):



Fórmula Ie

10 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, la invención abarca un compuesto de fórmula (I) - (V), en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>; más preferentemente en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

15 Aún en otra realización preferida, la invención abarca un compuesto que tiene la fórmula:

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

N-[8-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[3-(3-metilmorfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(8-[3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 5 N-(8-[2-[4-(ciclobutilmetil)morfolin-2-il]etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[2-[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[(4-etilmorfolin-2-il)metoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]metoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[4-metilmorfolin-2-il]metoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 10 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-4-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-4-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;  
 rel-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-  
 carboxamida;  
 15 rel-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-6-  
 metilnicotinamida;  
 rel-6-acetamido-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;  
 20 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metilnicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metilpirimidin-5-  
 carboxamida;  
 6-amino-5-bromo-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida;  
 25 N-[7-metoxi-8-(morfolin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]pirimidin-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-  
 carboxamida;  
 30 rel-2-amino-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]pirimidin-5-carboxamida;  
 rel-6-amino-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida;  
 2-[(2-hidroxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-  
 carboxamida;  
 35 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-metoxipropil)amino] pirimidin-  
 5-carboxamida;  
 2-amino-N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]  
 pirimidin-5-carboxamida;  
 40 2-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-  
 carboxamida;  
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]pirimidin-5-carboxamida.;  
 45 6-amino-N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-  
 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-  
 carboxamida;  
 50 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-  
 carboxamida;  
 clorhidrato de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-piperazin-1-  
 ilnicotinamida;  
 hidrato de clorhidrato de 6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-  
 dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 55 clorhidrato de 6-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-  
 c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[(4-fluorobencil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida;  
 6-[(2-furilmetil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 60 6-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-morfolin-4-ilnicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-[3-(metilamino)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 65 il]nicotinamida;  
 6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-



il]nicotinamida

- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi) nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(trifluorometil)nicotinamida;  
 6-(isobutirilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 5 N-[7-metoxi-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[[ (metilamino)carbonil]amino} -  
 1,3-tiazol-4-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-[[ (metilamino)carbonil]amino}  
 nicotinamida;  
 10 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-  
 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-  
 carboxamida;  
 15 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;  
 6-[[ (isopropilamino)carbonil]amino}-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-pirrolidin-1-ilnicotinamida;  
 6-(dimetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 20 N-[7-metoxi-8-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(2-pirrolidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(2-piperidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[[ (etilamino)carbonil]amino}-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida;  
 25 6-fluoro-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida;  
 2-(etilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-4-  
 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirazin-2-carboxamida;  
 30 N-[8-(2-aminoetoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;  
 N-[8-[3-(dietilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 35 N-[8-[2-(diisopropilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dietilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)pirimidin-5-  
 carboxamida;  
 40 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de N-[8-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-2-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-  
 carboxamida;  
 45 2-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-3-furamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-3-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;  
 6-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 50 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;  
 6-(acetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos.

- 55 En una realización preferida, la invención abarca un compuesto que tiene la fórmula:

- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;  
 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-  
 60 carboxamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[[ (isopropilamino)carbonil]amino}-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-

il]nicotinamida;

N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;

N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletóxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;

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

rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;

10 N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidin-5-carboxamida;

N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos.

Quando hay una discrepancia entre el nombre químico y la estructura química representada, la estructura química representada prevalecerá sobre el nombre químico dado.

15 Sin tener en cuenta la teoría o ningún mecanismo, los compuestos de la presente invención presentan una sorpresiva actividad para la inhibición de la fosfatidilinositol-3-quinasa y la estabilidad química y estructural sobre a los compuestos de la técnica anterior. Se cree que esta actividad sorpresiva se basa en la estructura química de los compuestos, en particular en la basicidad de los compuestos 25 por el hecho que R<sup>1</sup> es amino sustituido opcionalmente con R<sup>5</sup> y R<sup>5'</sup>. Además, la elección apropiada de R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> proporciona la actividad necesaria contra las isoformas apropiadas para permitir la actividad *in vivo*.

### **Definiciones**

El término 'alquilo' se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que solamente consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que solamente contiene átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, tal como, a modo ilustrativo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

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

El término "alquino" se refiere a radicales hidrocarbonilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 12 átomos de carbono (preferiéndose en la presente radicales que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 10 átomos de carbono) por ejemplo, etinilo.

35 El término "alcoxi" representa un grupo alquilo como se define en el presente documento, unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los ejemplos representativos de los grupos son metoxi y etoxi.

El término "alcoialquilo" representa un grupo alcoxi como se define en el presente documento, unido mediante un enlace de oxígeno a un grupo alquilo que, después se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable al resto de la molécula. Los ejemplos representativos de esos grupos son -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

El término "cicloalquilo" representa un sistema de anillo mono o multicíclico, no aromático de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo unidos mediante puentes a un grupo cíclico o grupos espirobicíclicos, por ejemplo espiro (4,4) non-2-ilo.

45 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico que contiene un intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono unidos directamente al grupo alquilo que después, se unen a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable, tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo.

50 El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos que tienen de 6 hasta 14 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se define en el presente documento, unido directamente a un grupo alquilo como se define en el presente documento, que se une después a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable al resto de la molécula, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

55

El término "anillo heterocíclico" se refiere a un radical en anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical en anillo heterocíclico puede ser un sistema en anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensado, puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical en anillo heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente; y el radical en anillo puede estar parcial o totalmente saturado (es decir, heteroaromático o heteroarilo aromático). Los ejemplos de tales radicales en anillo heterocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidino, acridino, benzodioxolo, benzodioxano, benzofurano, carbazol, cinnolino, dioxolano, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, piridino, pteridino, purino, quinazolino, quinoxalino, quinolino, isoquinolino, tetrazolo, imidazolil tetrahidroisoquinolino, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolino, 4-piperidono, pirrolidino, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolino, oxazolino, oxasolidino, triazolino, indano, isoxazolino, isoxasolidino, morfolino, tiazolino, tiazolidino, isotiazolidino, quinuclidino, isotiazolidino, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, sulfona de tiamorfolino, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromo, isocromo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical en anillo heterocíclico como se define en el presente documento que es aromático. El radical en anillo heteroarilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono o que da como resultado la creación de una estructura estable.

El radical en anillo heterocíclico puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical en anillo heteroarilo como se define en el presente documento, unido directamente al grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterocíclico" se refiere a un radical en anillo heterocíclico como se define en el presente documento. El radical en anillo heterocíclico puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterocícliclalquilo" se refiere a un radical en anillo heterocíclico como se define en el presente documento, unido directamente al grupo alquilo. El radical heterocícliclalquilo puede unirse a la estructura principal en un átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.

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

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

Cuando se usan en el presente documento la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que significa también un solo compuesto, sal, polimorfo, isómeros, hidrato, solvato o similar.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y de la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Pueden presentarse átomos de carbono asimétricos en la configuración (R) o (S), dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, también puede haber asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los sustituyentes en un anillo también pueden presentarse en la forma cis o trans. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del ámbito de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden efectuar usando técnicas estándar conocidas en la técnica.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se desvela en el presente documento, tales como sales farmacéuticamente aceptables, coprecipitados, hidratos y solvatos de todos los compuestos de los ejemplos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen las que en el compuesto principal funciona como un ácido y se hace

reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y cloro. Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, se preparan sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la invención haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una diversidad de procedimientos conocidos.

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

Las sales básicas incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de potasio y sodio, sales de metales alcalinos térreos, tales como calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas, tales como dicitohexilamina y 15 N-metil-D-glucamina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, o butilo cloruros, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo o sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Un solvato para el propósito de esta invención es un complejo de un disolvente y un compuesto de la invención en el estado sólido. Los ejemplos de solvatos pueden incluir, pero sin limitación, complejos de un compuesto de la invención con etanol o metanol. Los hidratos son una forma específica de un solvato en el que el disolvente es agua.

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

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para lograr un efecto farmacológico deseado por la administración a un paciente en necesidad de las mismas. Un paciente, a los efectos de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita de un tratamiento para una afección o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del principio activo, de modo que los efectos secundarios que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular a tratar. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

Para administración oral, los compuestos pueden formularse e preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, tabletas, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación de unidades sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden conformar en tabletas con bases para tabletas convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de la tableta una vez administrada, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación de la tableta y a evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de los colorantes de la tableta y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de las tabletas y tornarlas más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales líquidas incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietilén alcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proveen el principio activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados son los mencionados anteriormente. También pueden presentarse excipientes adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas naturales, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos naturales, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

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

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metil y propil parabeno, y agentes saborizantes y colorantes.

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

Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetilalquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietileno-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolona, así como mezclas de los mismos.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 25 % en peso de principio activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y soluciones amortiguadoras. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente el 12 a aproximadamente el 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferentemente varía entre aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos que pueden usarse en las formulaciones parenterales son los de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Tales suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de

condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para tal fin puede emplearse cualquier aceite fijo inocuo incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

También se puede administrar una composición de la invención bajo la forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperaturas comunes, pero líquido a la temperatura del recto y, de este modo, se funde en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos N.º: 5.023.252, publicada el 11 de junio de 1991). Tales parches pueden construirse para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la distribución de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para una administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N.º5.011.472, publicada el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales, farmacéuticamente aceptables, generalmente 5 conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria a modo de referencia: Powell, M.F. *et al*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral 15 Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 20 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden usarse, que sean apropiados para formular la composición destinada a una ruta de administración incluyen:

**agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

**agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

**adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, celulosa en polvo y carbón activado);

**propelentes de aerosol** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CClF<sub>3</sub>);

**agentes de desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón);

**conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

- conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- 5 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);
- materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 10 **agentes amortiguadores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidrato);
- agentes de transporte** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, edetato de disodio y ácido edético);
- 15 **colorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, FD&C Rojo N.º 3, FD&C Rojo N.º 20, FD&C Amarillo N.º 6, FD&C Azul N.º 2, D&C Verde N.º 5, D&C Naranja N.º 5, D&C Rojo N.º 8, caramelo y óxido férrico);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bentonita);
- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monostearato de polioxietileno 50);
- 20 **agentes de encapsulamiento** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);
- saborizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- 25 **agentes levigantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);
- aceites** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de ungüentos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- 30 **mejoradores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificadores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo y glicerol);
- 35 **disolventes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes endurecedores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- 40 **bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- agentes tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);
- 45 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolina, metilcelulosa, tragacanto y goma vee);
- agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

**anti-adherentes para tabletas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio y talco);

**aglutinantes para tabletas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, acacia, ácido alginico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no entrecruzada y almidón pregelificado);

5 **diluyentes para tabletas y cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato de calcio dibásico, caolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

10 **agentes de recubrimiento para tabletas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y goma laca);

**excipientes para la compresión directa de tabletas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato de calcio dibásico);

15 **desintegradores para tabletas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido alginico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

**deslizantes para tabletas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

**lubricantes para tabletas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

**opacantes para tabletas/cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);

20 **agentes de acabado de tabletas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de carnuba y cera blanca);

**agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

**agentes para proporcionar tonicidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dextrosa y cloruro de sodio);

**agentes para incrementar la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

25 **agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, heptadecaetilenoxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse como sigue a continuación:

30 **Solución estéril IV:** Puede prepararse una solución del compuesto deseado de esta invención 5 mg/ml usando agua estéril para inyección y puede ajustarse el pH si fuese necesario. La solución se diluye para la administración a 1 – 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

35 **Polvo liofilizado para una administración IV:** Puede prepararse una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) citrato de sodio 32- 327 mg/ml, y (iii) 300 – 3000 mg de Dextran 40. La formulación se reconstituye con salina o dextrosa al 5 % estéril, inyectable, hasta una concentración de entre 10 y 20 mg/ml, que se diluye aún más con salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y luego se administra ya sea como un bolo IV o por infusión IV sobre un período de 15 – 60 minutos.

**Suspensión intramuscular:** Se puede preparar la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

40 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención  
5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio  
4 mg/ml de TWEEN 80  
9 mg/ml de cloruro de sodio  
9 mg/ml de alcohol bencílico

45 **Cápsulas con recubrimiento duro:** Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenando cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

50 **Cápsulas de gelatina blanda:** Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen



100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan. El ingrediente activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

5 **Tabletas:** Se prepara una gran cantidad de tabletas empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar el aspecto y la estabilidad o demorar la absorción.

10 **Tabletas/cápsulas de liberación inmediata:** Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el principio activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en tabletas o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

### 15 **Tratamiento de trastornos hiperproliferativos**

La presente invención se refiere a compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos pueden utilizarse para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesita, que incluye un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster de la misma farmacéuticamente aceptable; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de distintos tipos de cáncer del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

30 Los ejemplos de distintos tipos de cáncer de cerebro incluyen, pero sin limitación, gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodérmicos y pineales.

35 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

40 Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

45 Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merque y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

50 Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento se usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

#### **Tratamiento de trastornos por quinasa**

La presente invención también proporciona compuestos para el tratamiento de trastornos asociados con una actividad quinasa aberrante (tal como la actividad tirosina quinasa), que incluye, fosfotidilinositol-3-quinasa.

Pueden usarse cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención para tratar los trastornos, que incluyen trastornos angiogénicos, tal como cáncer; trastornos inflamatorios (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)), trastornos autoinmunes, trastornos cardiovasculares (incluyendo, pero sin limitación, trombosis, hipertensión pulmonar, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis o insuficiencia cardíaca), trastornos neurodegenerativos, trastornos metabólicos, trastornos nociceptivos, trastornos oftálmicos, trastornos pulmonares o trastornos renales. Sin embargo, tales tipos de cáncer y otras enfermedades pueden tratarse con los compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

La frase "actividad quinasa aberrante" o "actividad tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de tal actividad aberrante incluyen, pero sin limitación, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

La presente invención también proporciona compuestos para inhibir una actividad quinasa, en especial de una fosfotidilinositol-3-quinasa, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, que incluye sales, polimorfos, hidratos o solvatos de los mismo, y formas diaestereoisoméricas del mismo. La actividad quinasa puede inhibirse en células, *in vitro*.

#### **Tratamiento de trastornos angiogénicos**

La presente invención también proporciona compuestos para tratar trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía del prematuro (Aiello *et al. New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer *et al. Lab. Invest.* 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez *et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis *in-stent*, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Más aun, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor provee una ruta de escape para las células renegadas, estimula la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos debido a una angiogénesis mencionados previamente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial u otros tipos relacionados con la angiogénesis, así como para causar la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.

#### **Dosis y administración**

Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la afección a tratar.

La cantidad total de principio activo que será administrado varía en general en el rango entre aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un rango entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación de una vez cada

cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" durante el cual un paciente no recibe dosis del fármaco por un periodo de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre el efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede administrarse una o más veces por día o menos de una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferentemente de entre 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferentemente de entre 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 a 200 mg, las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria de entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster o una composición del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden evaluarse por los especialistas en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

### **Terapias de combinación**

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en los que la combinación no posee efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes anti-hiperproliferativos, antiinflamatorios, analgésicos, inmunorreguladores, diuréticos, antiarrítmicos, anti-hipercolesterolémicos, antilipídicos, antidiabéticos o antivirales conocidos y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

El agente farmacéutico adicional puede ser aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o *tice* BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona de sodio, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfan, calcitonina, campat, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleuquina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogeno, denileuquina difitox, depo-medrol, deslorelinea, dextrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epógeno, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de estramustina de sodio, etinilestradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gentuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxi noniladenina, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-la, interleuquina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kitriilo, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofolinico, levotroide, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, menest, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Miocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargase, Pegasis, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero de sodio, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfosico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermin, tastolactona, taxotere, teceleuquina, temozolomida, teniposido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, toptecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoina, trexal, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zincard, estimalamer zinostatina, zofran, ABI-007, acolbifeno, actinmuna, afinitak, aminopterina, arzoifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa, L- 651582, lanreotida, lasofofifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposómico, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato de disodio, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirase, ácido 13-cis-retinoico,

satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

5 El agente farmacéutico adicional también puede ser gemcitabina, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, butirato de sodio, 5-FU, doxirubicina, tamoxifeno, etopósido, trastumazab, gefitinib, intrón A, rapamicina, 17-AAG, U0126, insulina, un derivado de insulina, un ligando PPAR, un fármaco de sulfonilurea, un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, una biguanida, un inhibidor de PTP-1B, un inhibidor de DPP-IV, un inhibidor de 11-beta-HSD, GLP-1, un derivado de GLP-1, GIP, un derivado de GIP, PACAP, un derivado de PACAP, secretina o un derivado de secretina.

10 Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a la composición incluyen, pero sin limitación, los compuestos indicados para los regímenes de quimioterapia del cáncer en la 11<sup>a</sup> edición de *Merck Index*, (1996), tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptoizocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

15 Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, según se indica en *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición), editado por Molinoff *et al.*, publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora a modo de referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfan, dietilestilbestrol, 2,2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, teniposido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, otros agentes anti-cáncer, tales como epotilona y sus derivados, irinotecan, raloxifeno y topotecan.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o una composición de la presente invención contribuirá a:

- 30 (1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitir la eliminación del tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias combinadas,
- 35 (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, en especial en humanos,
- (5) proporcionar un índice de respuesta más elevado entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos estándar,
- 40 (7) proporcionar un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas en las que otras combinaciones de agentes anticancerígenos produzcan efectos de antagonismo.

## 45 **EXPERIMENTAL**

### **Abreviaturas y acrónimos**

Se puede consultar un listado completo de las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos expertos en la materia la técnica en *The ACS Style Guide* (tercera edición) o en *Guidelines for Authors for the Journal of Organic Chemistry*. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67<sup>a</sup> Ed., 1986-87.

50 más específicamente, cuando se usan las siguientes abreviaturas en toda esta divulgación, tienen los siguientes significados:

acac	acetilacetato
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
AcO (u OAc)	acetato
anhyd	anhidro
Ac.	acuoso
Ar	Arilo
Atm	atmosfera
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
pe	punto de ebullición
s a	singlete amplio
Bz	benzoilo
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
n-BuOH	n-butanol
t-BuOH	ter-butanol
t-BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
C	Celsius
Calcd.	calculado
CAN	nitrate cérico amoniacal
Cbz	carbocenciloxi
CDI	carbonyldiimidazol
CD <sub>3</sub> OD	metanol-d <sub>4</sub>
Celite®	agente filtrante de tierra de diatomeas, Celite® Corp.
CI-EM	espectroscopia de masa con ionización química
RMN <sup>13</sup> C	resonancia magnética nuclear de carbono 13
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxisbenzoico
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
dec	descomposición
DIA	diisopropilamina
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
E	<i>E</i> de <i>entgegen</i> en alemán = opuesto (configuración)
EDCI o EDCI • HCl	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
EI	impacto de electrones
ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
Equiv.	equivalente
ES-EM	espectroscopia de masa con electroatomización
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol (100 %)
EtSH	etantiol
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico;
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
CG	cromatografía gaseosa
CG-EM	cromatografía gaseosa-espectroscopia de masa
h	hora, horas
hex	hexanos o hexano
RMN <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de protones
HMPA	hexametilfosforamida
HMPT	triamida hexametilfosfórica
HOBT	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
insol	insoluble
IPA	isopropilamina
iPrOH	alcohol isopropílico

IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento (espectroscopia de RMN)
l	litro
LAH	hidruro de aluminio y litio
CL	cromatografía líquida
CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masa
LDA	diisopropilamida de litio
M	mol l <sup>-1</sup> (molar)
m	multiplete
<i>m</i>	meta
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahercio
Min	minuto, minutos
μl	microlitro
ml	mililitro
μM	Micromolar
mol	mol
pf	punto de fusión
EM	espectro de masa, espectrometría de masa
Ms	metanosulfonilo
m/z	relación masa/carga
N	equiv l <sup>-1</sup> (normal)
NBS	N-bromosuccinimida
nM	nanomolar
NMM	4-metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
o	orto
obsd	observado
<i>P</i>	<i>para</i>
P	página
Pag	páginas
PdCl <sub>2</sub> dppf	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio(II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio
pH	logaritmo negativo de la concentración del ion de hidrógeno
Ph	fenilo
pK	logaritmo negativo de la constante de equilibrio
pKa	logaritmo negativo de la constante de equilibrio para asociación
PPA	ácido poli(fosfórico)
PS-DIEA	diisopropiletilamina unida a poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinfosfonio
c	cuarteto
<i>rac.</i>	racémico
R	rectus, del latín = derecho (configuración)
f <sub>R</sub>	factor de retardo (TLC)
t <sub>R</sub>	tiempo de retención (HPLC)
ta	temperatura ambiente
s	singlete
S	sinister, del latín = izquierdo (configuración)
t	triplete
TBDMS, TBP	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS, TPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
Tf	trifluorometansulfonilo (trifilo)
TFA	ácido trifluoroacético
TFFH	hexafluorofosfato de fluoro- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametilformamidinio
TLC	cromatografía en capa fina
TMAD	<i>N,N,N,N'</i> -tetrametiletildiamina
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
Ts	p-toluensulfonilo
v/v	relación de volumen a volumen
p/v	relación de peso a volumen
p/p	relación de peso/peso
Z	zusammen, del alemán = juntos (configuración)

El porcentaje de rendimiento informado en los siguientes ejemplos se basa en el componente de partida que se usó a la cantidad molar más baja. Los líquidos y las soluciones sensibles al aire y a la humedad se transfirieron mediante una jeringa o cánula y se introdujeron en los recipientes de reacción a través de diafragmas de goma. Se usaron reactivos y disolventes de grado comercial, sin purificaciones adicionales. la expresión "se concentró a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se informan sin corregir en grados Celsius (°C). La cromatografía en capa fina (TLC) se efectuó sobre placas de vidrio precubiertas con gel de sílice 60 A F-254 250 µm.

Las estructuras de los compuestos de esta invención se confirmaron usando uno o más de los siguientes procedimientos.

#### 10 **RMN**

Se adquirieron los espectros de RMN para cada compuesto y eran consistentes con las estructuras mostradas.

La espectroscopia de RMN unidimensional de rutina se efectuó con espectrómetros Varian® Mercury-plus de o 300 o bien de 400 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se determinaron con referencia a las señales de disolvente apropiadas, tal como 2,49 ppm para DMSO-d<sup>6</sup>, 1,93 ppm para CD<sub>3</sub>CN, 3,30 ppm para CD<sub>3</sub>OD, 5,32 ppm para CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 7,26 ppm para CDCl<sub>3</sub> para los espectros de <sup>1</sup>H.

#### **CG/EM**

Los espectros de masa con impacto de electrones (EM-IE) se obtuvieron con un espectrómetro de masa Hewlett Packard 5973 equipado con un cromatógrafo gaseoso Hewlett Packard 6890 con una columna J & W HP-5 (0,25 µm de recubrimiento; 30 m x 0,32 mm). La fuente de iones se mantuvo a 250 °C y los espectros se escanearon a 50-550 amu a 0,34 seg por barrido.

#### **CL/EM**

A menos que se indique de otra manera, todos los tiempos de retención se obtuvieron a partir de CL/EM y corresponden al ion molecular. Los datos de cromatografía líquida de alta presión-espectros de masa por electroatomización (CL/EM) se obtuvieron usando uno de los siguientes procedimientos:

##### Procedimiento A (LCQ)

HPLC Hewlett-Packard 1100 equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable definido en 254 nm, una columna Waters Sunfire C18 (2,1 x 30 mm, 3,5 µm), un muestreador automático Gilson y un espectrómetro de masa con ionización por electroatomización con trampa de iones Finnigan LCQ. Los espectros se escanearon a 120-1200 amu usando un tiempo de ion variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2 % en agua con TFA al 0,02 % y B: agua al 2 % en acetonitrilo con TFA al 0,018 %. Se usó elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 95 % de B durante 3,5 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con una retención inicial de 0,5 minutos y una retención final al 95 % de B de 0,5 minutos. El tiempo de ejecución total era de 6,5 minutos.

##### 35 Procedimiento B (LCQ5)

Sistema de HPLC Agilent 1100. El sistema de HPLC Agilent 1100 se equipó con un muestreador automático Agilent 1100, una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable definido en 254 nm. La columna para HPLC usada era una columna Waters Sunfire C-18 (2,1 x 30 mm, 3,5 µm). El eluyente de HPLC se acopló directamente sin partición a un espectrómetro de masa con ionización por electroatomización con trampa de iones Finnigan LCQ DECA. Los espectros se escanearon a 140-1200 amu usando un tiempo de ion variable de acuerdo con el número de iones en la fuente usando la modalidad de ion positivo. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2 % en agua con TFA al 0,02 % y B: agua al 2 % en acetonitrilo con TFA al 0,02 %. Se usó elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 90 % de B durante 3,0 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con una retención inicial de 1,0 minutos y una retención final al 95 % de B de 1,0 minutos. El tiempo de ejecución total era de 7,0 minutos.

##### 45 Procedimiento C (LTQ)

Sistema de HPLC Agilent 1100. El sistema de HPLC Agilent 1100 se equipó con un muestreador automático Agilent 1100, una bomba cuaternaria y un arreglo de diodos. La columna para HPLC usada era una columna Waters Sunfire C18 (2,1 x 30 mm, 3,5 µm). El eluyente de HPLC se acopló directamente con una partición 1:4 a un espectrómetro de masa con ionización por electroatomización con trampa de iones Finnigan LTQ. Los espectros se escanearon a 50-800 amu usando un tiempo de ion variable de acuerdo con el número de iones en la fuente usando la modalidad de ion positivo o negativo. Los eluyentes fueron A: agua con ácido fórmico al 0,1 %, y B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %. Se usó elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 90 % de B durante 3,0 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con una retención inicial de 2,0 minutos y una retención final al 95 % de B de 1,0 minutos. El tiempo de ejecución total era de 8,0 minutos.

**Procedimiento D**

5 Sistema de HPLC Gilson equipado con un detector de longitud de onda variable definido en 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120A) y un Finnigan LCQ espectrómetro de masa con ionización por electroatomización con trampa de iones. Los espectros se escanearon a 120-1200 amu usando un tiempo de ion variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron A: acetonitrilo al 2 % en agua con TFA al 0,02 % y B: agua al 2 % en acetonitrilo con TFA al 0,018 %. Se usó elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 95 % durante 3,5 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con una retención inicial de 0,5 minutos y una retención final al 95 % de B de 0,5 minutos. El tiempo de ejecución total era de 6,5 minutos.

**Procedimiento E**

10 Sistema de HPLC Agilent 1100. El sistema de HPLC Agilent 1100 se equipó con un muestreador automático Agilent 1100, una bomba cuaternaria y un arreglo de diodos. La columna para HPLC usada era una Waters Sunfire (2,1 x 30 mm, 3,5 µm). El eluyente de HPLC se acopló directamente con una partición 1:4 a un espectrómetro de masa con ionización por electroatomización con trampa de iones Finnigan LTQ. Los espectros se escanearon a 50-1000 amu usando un tiempo de ion variable de acuerdo con el número de iones en la fuente usando la modalidad de ion positivo o de ion negativo. Los eluyentes fueron A: agua con ácido fórmico al 0,1 %, y B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %. Se usó elución en gradiente desde el 10 % de B hasta el 90 % de B durante 3,0 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con una retención inicial de 2,0 minutos y una retención final al 95 % de B de 1,0 minutos. El tiempo de ejecución total era de 8,0 minutos.

**HPLC preparativa:**

20 La HPLC preparativa se realizó en la modalidad de fase inversa, usando típicamente un sistema de HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 322, un muestreador automático Gilson 215, un detector de ordenamiento de diodos Gilson y una columna C-18 (por ejemplo YMC Pro 20 x 150 mm, 120 A). Se usó elución en gradiente con el disolvente A como agua con TFA al 0,1 %, y el disolvente B como acetonitrilo con TFA al 0,1 %. Después de inyectarlo en la columna como una solución, el compuesto se eluyó típicamente con un gradiente mixto de disolventes, tal como disolvente B al 10-90 % en el disolvente A durante 15 minutos con una velocidad de flujo de 25 ml/min. La o las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron mediante monitoreo con UV a 254 o 220 nm.

**MPLC preparativa:**

30 La cromatografía líquida de presión mediana (MPLC) preparativa se realizó por técnicas estándar de "cromatografía ultrarrápida" sobre gel de sílice (por ejemplo, Still, W. C. *et al. J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923-5) o usando cartuchos de gel de sílice y dispositivos, tales como los sistemas Biotage Flash. Se usaron una variedad de disolventes de elución, como se describe en los protocolos experimentales.

**Procedimientos generales preparativos**

35 El procedimiento particular utilizado en la preparación de los compuestos usados en esta realización de la invención depende del compuesto específico deseado. Factores, tales como la selección de los sustituyentes específicos son cruciales en la preparación de los compuestos específicos de esta invención. Estos factores se reconocen fácilmente por los expertos ordinarios en la materia.

40 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos. Aún así, se presentan los siguientes procedimientos preparativos generales para indicar al lector como se sintetizan los compuestos de la presente invención, y también se presentan ejemplos particulares más detallados en la sección experimental a continuación, que describen los ejemplos de trabajo.

45 Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos químicos convencionales, y/o como se describe a continuación, a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado, o que pueden producirse de acuerdo con procedimientos químicos convencionales de rutina. A continuación se proporcionan procedimientos generales para la preparación de los compuestos, y en los ejemplos se ilustra específicamente la preparación de los compuestos

50 Las transformaciones sintéticas que pueden emplearse en la síntesis de los compuestos de la presente invención y en la síntesis de los intermedios que participan en la síntesis de los compuestos de la presente invención son conocidas o accesibles para un experto en la materia. Se pueden encontrar numerosas transformaciones de síntesis en compilaciones tales como:

J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4<sup>a</sup> ed.; John Wiley: Nueva York (1992)

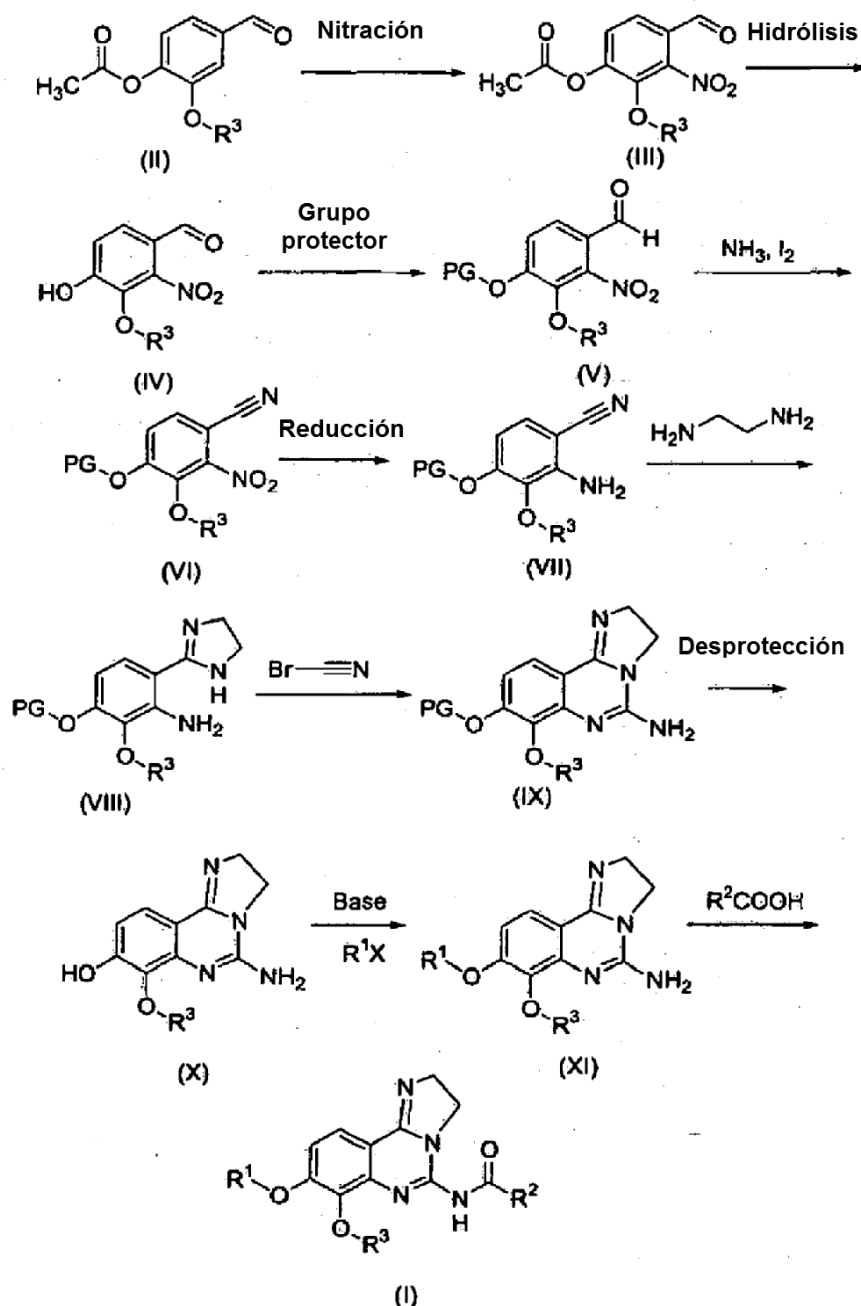
R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>a</sup> ed.; Wiley-VCH: Nueva York (1999)

F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed.; Plenum Press: Nueva York (1984)



- T.W. Greene; P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed.; John Wiley: Nueva York (1999)
- L.S. Hegedus. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2<sup>a</sup> ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)
- L.A. Paquette, Ed. The Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis; John Wiley: Nueva York (1994)
- 5 A. R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. Comprehensive Organic Functional Group Transformations; Pergamon Press: Oxford, UK (1995)
- G. Wilkinson; F.G A. Stone; E.W. Abel, Eds. Comprehensive Organometallic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1982)
- B. M. Trost; I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, UK (1991)
- 10 A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1984)
- A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Pergamon Press: Oxford, UK (1996)
- C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. Comprehensive Medicinal Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1990).
- 15 Además, las revisiones periódicas de la metodología sintética y temas relacionados incluyen Organic Reactions; John Wiley: Nueva York; Organic Syntheses; John Wiley: Nueva York; Reagents for Organic Synthesis: John Wiley: Nueva York; The Total Synthesis of Natural Products; John Wiley: Nueva York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis; John Wiley: Nueva York; Annual Reports in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego CA; y Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weilo); Thieme: Stuttgart, Germany. Además, las bases de datos de las transformaciones sintéticas incluyen Chemical Abstracts, que puede efectuar búsquedas usando CAS OnLine o SciFinder, Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein), que puede efectuar búsquedas usando SpotFire, y REACCS.
- 20

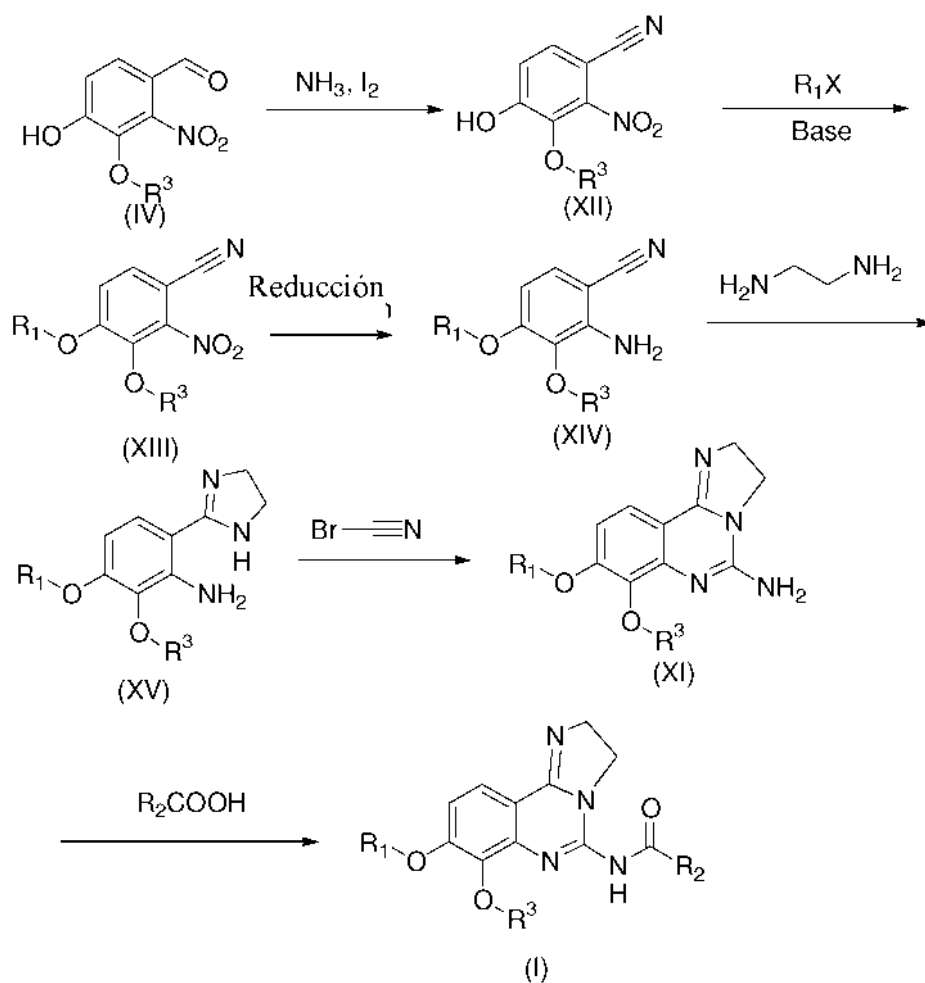
## Esquema de reacción 1



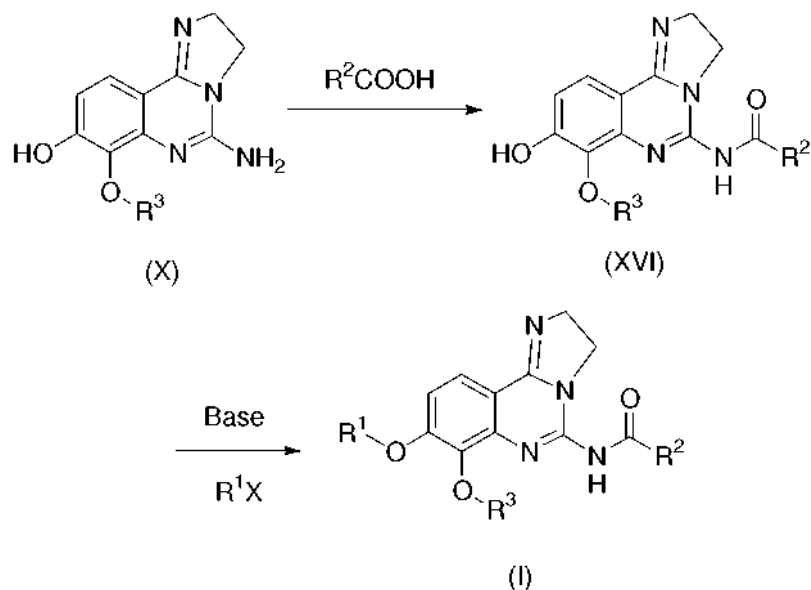
En el Esquema de reacción 1, puede convertirse acetato de vainillina en el intermedio (III) en condiciones de nitración, tal como ácido nítrico fumante puro o ácido nítrico en presencia de otro ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico. Se esperaría una hidrólisis del acetato en el intermedio (III) en presencia de bases, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio en un disolvente prótico, tal como metanol. La protección del intermedio (IV) para generar los compuestos de Fórmula (V) podría lograrse mediante procedimientos estándar (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons; Nueva York, 1999). La conversión de los compuestos de Fórmula (V) en los de Fórmula (VI) puede lograrse usando amoníaco en presencia de yodo en un disolvente aprótico, tal como THF o dioxano. La reducción del grupo nitro en la Fórmula (VI) podría realizarse usando hierro en ácido acético o hidrogeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel adecuado. La conversión de los compuestos de Fórmula (VII) en la imidazolina de Fórmula (VIII) se logra mejor usando etilendiamina en presencia de un catalizador, tal como azufre elemental con calentamiento. La ciclación de los compuestos de Fórmula (VIII) en los de Fórmula (IX) se realiza usando bromuro de cianógeno en presencia de una base de amina, tal como trietilamina, diisopropiletamina o piridina, en un disolvente halogenado, tal como DCM o dicloroetano. La retirada del grupo protector en la Fórmula (IX) dependerá del grupo seleccionado y

- 5 puede realizarse mediante procedimientos estándar (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons; Nueva York, 1999). La alquilación del fenol en la Fórmula (X) puede realizarse usando una base, tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o t-butóxido de potasio en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o DMSO, con introducción de una cadena lateral que lleva un grupo saliente apropiado, tal como un haluro, o un grupo sulfonato. Por último, las amidas de Fórmula (I) pueden formarse usando ésteres activados, tales como cloruros ácidos y anhídridos o, como alternativa, pueden formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados, tales como PYBOP, DCC o EDCI, en disolventes apróticos polares.

**Esquema de reacción 2**

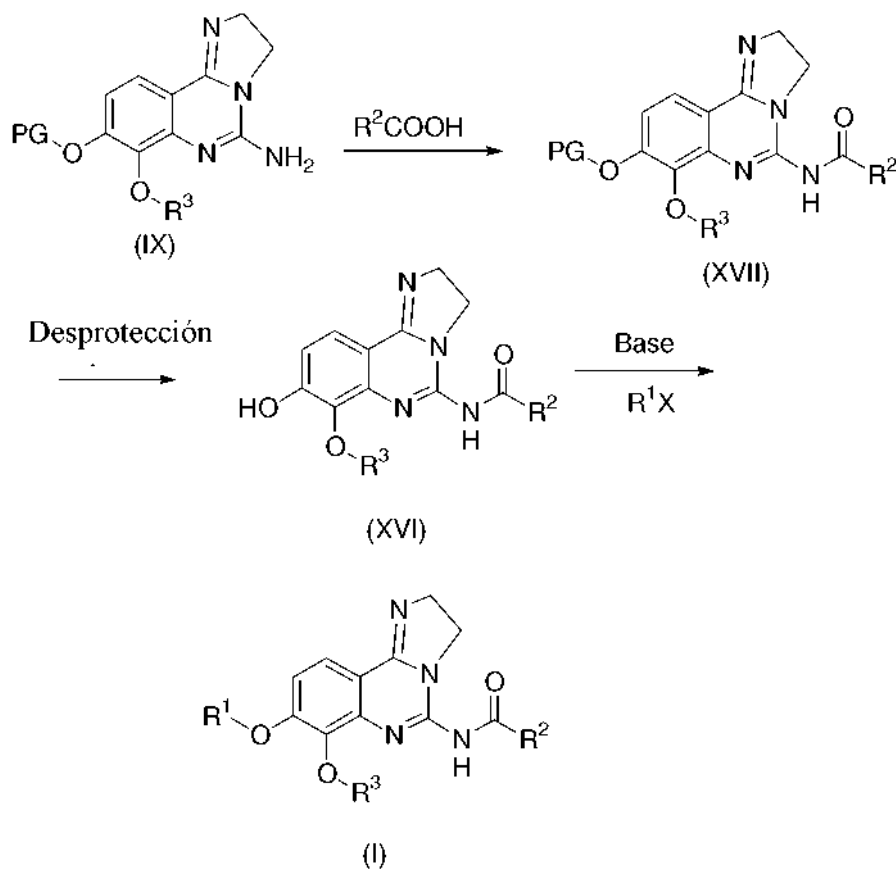


- 10 En el Esquema de reacción 2, puede prepararse un compuesto de Fórmula (IV), preparado como se ha descrito anteriormente, en una estructura de Fórmula (XII) usando amoníaco en la presencia de yodo en un disolvente aprótico, tal como THF o dioxano. La alquilación del fenol en la Fórmula (XII) puede realizarse usando una base, tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o t-butóxido de potasio, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o DMSO, con introducción de una cadena lateral que lleva un grupo saliente apropiado, tal como un haluro, o un grupo sulfonato. La reducción del grupo nitro en la fórmula (XIII) podría realizarse usando hierro en ácido acético o hidrogeno gaseoso en la presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel adecuado. La conversión de los compuestos de Fórmula (XIV) en la imidazolina de la fórmula (XV) se logra mejor usando etilendiamina en presencia de un catalizador, tal como azufre elemental con calentamiento. La ciclación de compuestos de Fórmula (XV) en los de Fórmula (XVI) se efectúa usando bromuro de cianógeno en presencia de una base de amina, tal como trietilamina, diisopropilamina, o piridina en un disolvente halogenado, tal como DCM o dicloroetano. Por último, las amidas de la fórmula (I) pueden formarse usando ésteres activados, tales como cloruros ácidos y anhídridos o, como alternativa, pueden formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados, tales como PYBOP, DCC o EDCI, en disolventes apróticos polares.
- 15
- 20

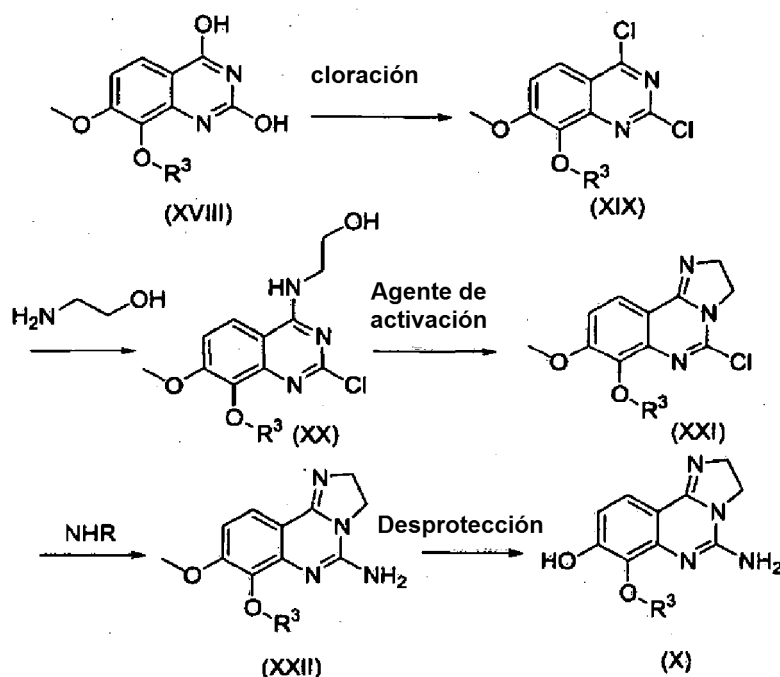
**Esquema de reacción 3**

5 En el Esquema de reacción 3, un compuesto de Fórmula (X), preparado como se ha descrito anteriormente, puede convertirse en la amida (XVI) usando ésteres activados, tales como cloruros ácidos y anhídridos, o, como alternativa, puede formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados, tales como PYBOP, DCC o EDCI, en disolventes apróticos polares. Este se podría convertir después en los compuestos de Fórmula (I) usando una base, tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o t-butóxido de potasio, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o DMSO, con introducción de una cadena lateral que lleva un grupo saliente apropiado, tal como un haluro o un grupo sulfonato.

10

**Esquema de reacción 4**

En el Esquema de reacción 4, un compuesto de Fórmula (IX), preparado como se ha descrito anteriormente, puede convertirse en la amida (XVII) usando ésteres activados, tales como cloruros ácidos y anhídridos, o, como alternativa, puede formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados, tales como PYBOP, DCC o EDCI, en disolventes apróticos polares. La retirada del grupo protector en la Fórmula (XVII) dependerá del grupo seleccionado y puede realizarse mediante procedimientos estándar (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons; Nueva York, 1999). La alquilación del fenol en la fórmula (XVI) puede realizarse usando una base, tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o t- butóxido de potasio, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o DMSO, con introducción de una cadena lateral que lleva un grupo saliente apropiado, tal como un haluro o un grupo sulfonato.

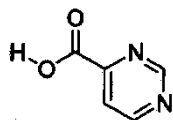
**Esquema de reacción 5**

En el Esquema de reacción 5, un compuesto de Fórmula XVIII puede convertirse en el compuesto biscloruro de Fórmula XIX usando agentes de cloración, tales como  $POCl_3$  o  $COCl_2$ , en disolventes apróticos. El cloruro obtenido de esta manera, puede convertirse en las imidazolinas de Fórmula XXI a través de reacción con cantidades apropiadas de etanolamina o un sustituto adecuadamente protegido, seguido por activación con un agente activante adecuado, tal como un cloruro de sulfonilo,  $PPh_3$  o un agente halogenante, tal como  $SOCl_2$ . El cloruro XXI puede convertirse en la amina XXII mediante el uso de cualquier fuente de aminas nucleófilas, tal como amoníaco, ftalimida o aminas protegidas, tal como bencilamina en un disolvente polar, tal como DMF o DMSO. La formación del fenol representado en la Fórmula X puede realizarse por desprotección del éter metílico usando cualquiera de las condiciones indicadas en la bibliografía (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons; Nueva York, 1999).

Con el fin de comprender mejor esta invención, se ofrecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos solamente sirven con fines ilustrativos y no deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención en modo alguno.

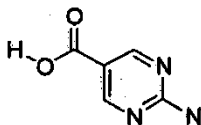
**15 Intermedios****Intermedio A**

Preparación de ácido pirimidin 4-carboxílico



Se diluyó 4-metilpirimidina (1,00 g, 10,6 mmol) en agua (90 ml). Se añadieron permanganato de potasio (4,20 g, 26,5 mmol) e hidróxido de potasio (4,20 g, 74,8 mmol) y la mezcla se calentó a  $75^\circ C$  durante 1,5 h. Se añadió gota a gota etanol, y el precipitado se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó en agua y se trató con una solución de HCl concentrado hasta que fue ácida. El compuesto del título precipitó en forma de un polvo fino, que se recogió por filtración al vacío y se secó en un horno de vacío (770 mg, 58 %):  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.92 (1H, s a), 9.35 (1H, d), 9.05 (1H, d), 7.99 (1H, dd).

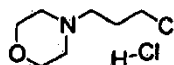
25

**Intermedio B****Preparación de ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico**

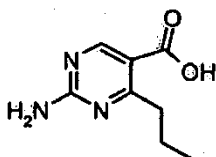
5 Se preparó (1Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio como se describe en Zhichkin *et al.* (Synthesis 2002, 6, p. 7720).

Se diluyó (1Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio (1,37 g, 7,8 mmol) se diluyó en DMF (12 ml), y se añadió clorhidrato de guanidina (640 mg, 6,7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h, después se enfrió a ta y se diluyó con agua. El 2-aminopirimidin-5-carboxilato de metilo precipitó en forma de un sólido de color amarillo claro, que se aisló por filtración al vacío (510 mg, 50 %): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.67 (s, 2H), 7.56 (s a, 2H), 3.79 (s, 3H).

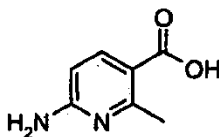
10 Se diluyó 2-aminopirimidin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 2,0 mmol) en metanol (5 ml) que contenía unas pocas gotas de agua. Se añadió hidróxido de litio (122 mg, 5,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó en agua y se ajustó a pH 4 con HCl 1 M. El ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico precipitó en forma de un sólido de color blanco, que se aisló por filtración al vacío (244 mg, 90 %): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.73 (1H, s a), 8.63 (2H, s), 7.44 (2H, s a).

**Intermedio C****Preparación de clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina**

20 A una solución de 1-bromo-3-cloropropano (45 g, 0,29 mol) en tolueno (100 ml) se le añadió morfolina (38 g, 0,44 mol). La solución se agitó a 84 °C durante 3 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado. Después de enfriar a ta, el precipitado se aisló por filtración al vacío, se lavó con éter y el sólido se descargó. El licor madre se acidificó con HCl (4 M en dioxano, 72 ml, 0,29 mol), que causó que el producto deseado precipitará en forma de una sal HCl. El disolvente se retiró a presión reducida, y el sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título (53 g, 90 %): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.45 (1H, s a), 3.94-3.77 (4H, m), 3.74 (2H, t), 3.39 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.21 (2H, m).

**Intermedio D****Preparación de ácido 2-amino-4-propilpirimidin-5-carboxílico**

30 A una solución de 2-amino-4-propilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,8 mmol) en MeOH (20 ml) y THF (30 ml) se le añadió una solución 2 N de NaOH (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se neutralizó HCl 1 N (20 ml). Después, se concentró a presión reducida a 30 ml, se filtró, y se secó para dar el producto deseado que se usó sin purificación adicional (0,6 g, 69 %).

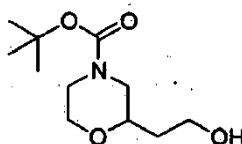
**Intermedio E****Preparación de ácido 6-amino-2-metilnicotínico**

35 Una suspensión de 6-amino-2-metilnicotinonitrilo (1,0 g, 7,5 mmol) en una solución acuosa de KOH (20 %, 12 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 días. Después de este tiempo, se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl concentrado, se filtró y se secó para dar el producto deseado que se usó sin purificación adicional

(1,1 g, 96 %).

### Intermedio F

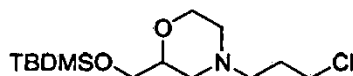
#### Preparación de 2-(2-hidroxiethyl)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo



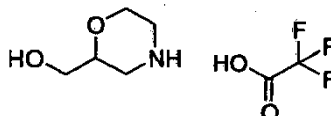
- 5 Se diluyó morfolin-2-il acetato de metilo (5,0 g, 31,4 mmol) con THF (10 ml) y agua (10 ml) y se trató con carbonato de potasio (4,34 g, 31,4 mmol). La solución espesa se diluyó lentamente en la solución. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,85 g, 31,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo después con THF y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El aceite pegajoso se trituró con éter y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío (3,7 g, 45 %). La mezcla se diluyó en THF (20 ml) y se trató con una solución de hidróxido de sodio (2 N, 5 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se diluyó con agua y EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó a 5, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Después, el sólido (2 g, 8,15 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con una solución de borano (1 M en THF, 16 ml, 16,4 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 12h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (100 ml) y se agitó a ta durante una noche. Después, la solución se concentró a presión reducida y después se diluyó con DCM. La solución se filtró a través de una capa de sílice para retirar las sales borano, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite (1,8 g, 96 %): HPLC MS RT = 2.22 min, MH<sup>+</sup> = 232.2; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.46 (1H, t), 3.81-3.73 (2H, m), 3.72-3.64 (1H, d a), 3.45 (2H, t), 3.40-3.29 (3H, m), 2.93-2.73 (1H, s a), 1.55-1.48 (2H, m), 1.39 (9H, s).

### Intermedio G

#### Preparación de 2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-4-(3-cloropropil) morfolina

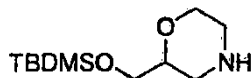


#### Etapas 1: Preparación de trifluoroacetato de morfolin-2-ilmetanol



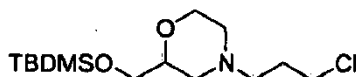
- 25 Una solución de 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 5,06 mmol) en DCM (15 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2.5 ml, 10,1 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un aceite pegajoso (1,1 g, 94 %): NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.30 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.19-4.06 (1H, s a), 3.93 (1H, dd), 3.76-3.63 (2H, m), 3.47-3.32 (2H, m), 3.22-3.09 (3H, m), 3.92 (1H, td), 2.76 (1H, t).

#### Etapas 2: Preparación de 2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)morfolina



- 30 Se trató trifluoroacetato de morfolin-2-ilmetanol (0,7 g, 3,03 mmol) en DCM con trietilamina (1.67 ml, 12,1 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,91 g, 6,06 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y después se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en una solución diluida de hidróxido de sodio (10 %, 5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla se extrajo con DCM y se concentró a presión reducida en una espuma. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 5.40-5.14 (1H, s a), 3.69 (1H, m), 3.56-3.50 (1H, m), 3.46-3.3 (3H, m), 3.27-2.97 (1H, s a), 2.78 (1H, dd), 2.68-2.55 (2H, m), 2.35 (1H, m), 0.87-0.82 (9H, m), 0.02 (6H, s).

#### Etapas 3: Preparación de 2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-4-(3-cloropropil)morfolina

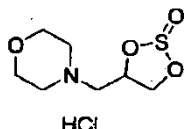




Una solución de 2-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)morfolina (2,1 g, 9,07 mmol) en DCM (20 ml) se trató con trietilamina (3,8 ml, 27,2 mmol) y 1-cloro-3-yodopropano (1,95 ml, 18,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se purificó por MPLC (ISCO, MeOH al 0 %/DCM al 100 % a MeOH al 25 %/DCM al 75 %). El producto se aisló en forma de un aceite (560 mg, 20 %): HPLC MS RT = 2.66 min, MH<sup>+</sup> = 308.4, 310.4; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.79-3.69 (1H, m), 3.63 (2H, t) 3.59-3.52 (1H, m), 3.50-3.36 (3H, m), 2.73 (1H, d), 2.61 (1H, d), 2.35 (2H, t), 1.94 (1H, td), 1.83 (2H, qt), 1.73 (1H, t), 0.83 (9H, s), 0.00 (6H, s).

### Intermedio H

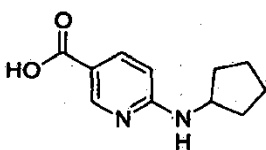
#### Preparación de clorhidrato de 4-[(2-oxido-1,3,2-dioxatiolan-4-il)metil]morfolina



Se disolvió 3-morfolin-4-ilpropano-1,2-diol (2,1 g, 9,07 mmol) en DCM (15 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución enfriada se trató con cloruro de tionilo (1,81 ml, 24,8 mmol) y después se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido (2,5 g, 97 %): <sup>1</sup>H NMR-(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.4 (1H, s a), 5.64-5.55 (1H, m) 4.82 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 4.02-3.71 (4H, m), 3.55-3.33(4H, m), 3.26-3.06 (2H, s a).

### Intermedio I

#### Preparación de ácido 6-(ciclopentilamino)nicotínico.

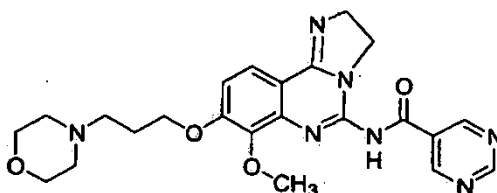


Se combinaron ácido 6-fluoronicotínico (300 mg, 2,13 mmol) y ciclopentilamina (0,84 ml, 8,50 mmol) en THF anhidro (5 ml) y trietilamina (0,59 ml, 4,25 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en agua. La mezcla acuosa se llevó a pH 3 con ácido fosfórico. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó en un horno de vacío durante 1 h a 50 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido (63 mg, 14 %): HPLC MS RT = 1.14 min, MH<sup>+</sup> = 207.2; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.29 (1H, s amplio), 8.50 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.16 (1H, s amplio,), 1.90 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.43 (2H, m).

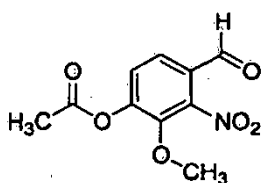
### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Preparación de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.



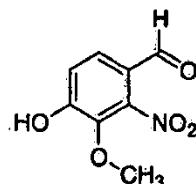
#### Etapas 1: Preparación de acetato de 4-formil-2-metoxi-3-nitrofenilo



Se enfrió ácido nítrico fumante (2200 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, momento en el cual se añadió en porciones acetato de vainillina (528 g, 2,7 mol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después

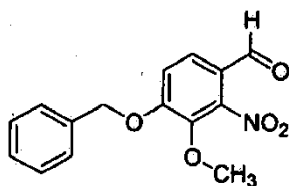
de 2 h la mezcla resultante se vertió sobre hielo con agitación. La suspensión se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se secaron con aire. Después de 2 días los sólidos se calentaron en DCM (3000 ml) hasta que se completó la disolución. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, mientras que se añadían gota a gota hexanos (3000 ml). Los sólidos se filtraron, se lavó con hexanos (500 ml) y se secaron con aire para dar el producto deseado (269 g, 41 %):  $^1\text{H NMR}$ , (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído



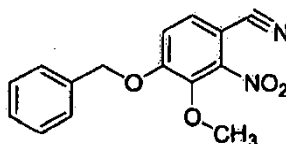
Una mezcla de acetato de 4-formil-2-metoxi-3-nitrofenilo 438 g (1,8 mol) y carbonato de potasio (506 g, 3,7 mol) en MeOH (4000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso. Este se disolvió en agua, se acidificó usando una solución de HCl (2 N) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida a 1/3 del volumen y los sólidos resultantes se filtraron y se secaron con aire para dar el compuesto del título (317 g, 88 %):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.69 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.19 (1H, d), 3.82 (3H, s).

Etapa 3: Preparación de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído



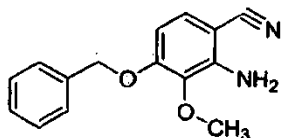
Se disolvió 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (155 g, 786 mmol) en DMF (1500 ml) y la solución agitada se trató con carbonato de potasio (217 g, 1,57 mol) seguido de bromuro de bencilo (161 g, 0,94 mol). Después de agitar durante 16 h la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se separó entre agua (2 l) y EtOAc (2 l). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 2 l), se secó (sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 l) para dar el compuesto del título (220 g, 97 %):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.77 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.51 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.39 (3H, m), 5.36 (2H, s), 3.05 (3H, s).

Etapa 4: Preparación de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo



Se añadió yodo (272 g, 1,1 mmol) a una mezcla de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (220 g, 766 mmol) e hidróxido de amonio (solución al 28 %, 3 l) disuelto en THF (5 l). Después de 16 h, la mezcla de reacción se trató con sulfito de sodio (49 g, 383 mmol) y se concentró a presión reducida para proporcionar una suspensión espesa. La suspensión se filtró, se lavó con agua (250 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (206 g, 95 %):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (2H, m), 7.40 (3H, m), 5.35 (2H, s), 3.91 (3H, s).

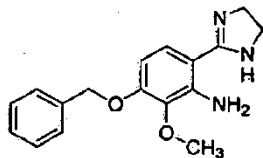
Etapa 5: Preparación de 2-amino-4-(benciloxi)-3-metoxibenzonitrilo



Una solución desgasificada de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo (185 g, 651 mmol) en ácido acético glacial (3500 ml) y agua (10 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con polvo de hierro (182 g, 3,25 mol). Después de 3 días la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite obtenido de esta manera, se trató con salmuera, se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo en DCM. La

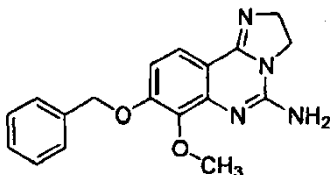
emulsión resultante se filtró a través de Celite después de que la fase orgánica se separará, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (145 g, 88 %):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.32-7.44 (5H, m), 7.15 (1H, d), 6.47 (1H, d), 5.69 (2H, s), 5.15 (2H, s), 3.68 (3H, s).

5 Etapa 6: Preparación de 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina



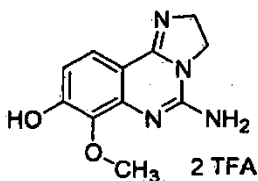
10 Una mezcla de 2-amino-4-(benciloxi)-3-metoxibenzonitrilo (144 g, 566 mmol) y azufre (55 g, 1,7 mol) en etilendiamina (800 ml) se desgasificó durante 30 minutos, después se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se recrystalizaron en EtOAc y hexanos para proporcionar el compuesto del título (145 g, 86 %):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.27-7.48 (5H, m), 7.14 (1H, d), 6.92 (2H, m), 6.64 (1H, m), 6.32 (1H, d), 5.11 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.33 (2H, s).

Etapa 7: Preparación de 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina



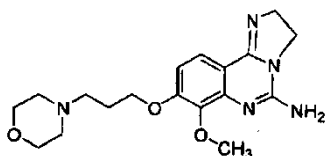
15 Una mezcla de 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (100 g, 336 mmol) y trietilamina (188 ml) en DCM (3 l) se enfrió a 0 °C y se trató con bromuro de cianógeno (78,4 g, 740 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. Después de 16 h la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó 3 veces con una solución saturada de bicarbonato seguido de múltiples lavados con salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida para dar un semisólido (130 g con contaminación de sal trietilamina):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.30-7.48 (7H, m), 5.31 (2H, s), 4.32 (2H, m), 4.13 (2H, m), 3.81 (3H, s).

Etapa 8: Preparación de bis(trifluoroacetato) de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol



25 Se añadió en porciones 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (30 g, 93 mmol) durante 1 h a un matraz de fondo redondo que contenía TFA (400 ml) enfriado previamente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se dejó agitar a esta temperatura durante 17 h, tiempo después del cual se enfrió a ta y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en DCM y hexanos y se concentraron a presión reducida. El material obtenido de esta manera disolvió en MeOH y DCM (250 ml, 1:1) y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se secó durante una noche al vacío con calor bajo para dar el compuesto del título (44,7 g, >100 %):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.61 (1H, m), 6.87 (1H, m), 4.15 (2H, t a), 4.00 (2H, m), 3.64 (3H, s).

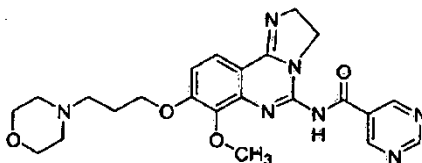
Etapa 9: Preparación de 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilprooxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina



35 Se diluyó bis(trifluoroacetato) de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol (500 mg, 1,1 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió trietilamina (0.75 ml, 5,4 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 1,5 h, tiempo después

del cual se aisló trifluoroacetato de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol. El compuesto, preparado de esta manera, (1,1 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadieron carbonato de cesio (1,41 g, 4,3 mmol) y el **Intermedio C** (218 mg, 1,1 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. Se añadieron más **Intermedio C** (109 mg, 0,55 mmol) y carbonato de cesio (350 mg, 1,1 mmol), y se continuó agitando durante 1 h. Se añadió otra alícuota del **Intermedio C** (109 mg, 0,55 mmol), y la temperatura se incrementó a 75 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró través de una capa de Celite, se lavó con metanol y DCM. El filtrado se concentró a presión reducida, se cargó en seco en gel de sílice, y se purificó por biotage eluyendo con metanol al 5-10 % en DCM seguido de amoniaco metanólico al 5-15 % (2,0 M, Aldrich) en DCM. El aceite resultante se trituró con una mezcla 1:1 de hexanos:EtOAc (15 ml) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (171 mg, 44 %): HPLC MS RT = 1.07 min, MH<sup>+</sup> = 360.3; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.43 (1H, d), 6.73 (3H, m), 4.03 (2H, t), 3.88 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.55 (4H, m), 2.42 (2H, t), 2.35 (4H, m), 1.87 (2H, m).

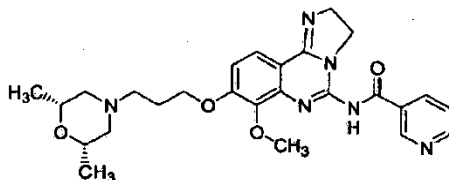
Etapa 10: Preparación de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.



Se disolvió 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (100 mg, 0,22 mol) en DMF (5 ml), y se añadió ácido pirimidin-5-carboxílico (41 mg, 0,33 mmol). Posteriormente, se añadieron PYBOP (173 mg, 0,33 mmol) y diisopropiletilamina (0.16 ml, 0,89 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió EtOAc, y el precipitado se aisló por filtración al vacío para dar el compuesto del título (12 mg, 11 %): HPLC MS RT = 1.07 min, MH<sup>+</sup> = 466.2; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + 2 gotas TFA-d) δ: 9.48 (2H, s), 9.39 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.47 (1H, d), 4.59 (2H, m), 4.35 (2H, t a), 4.26 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.00 (2H, m), 3.67 (2H, t a), 3.52 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.27 (2H, m).

### Ejemplo 2

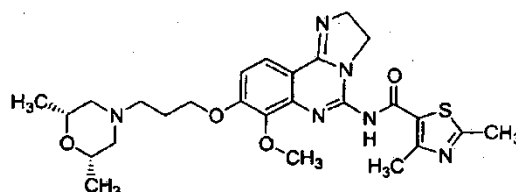
**Preparación de N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida**



Se disolvió 8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (200 mg, 0,52 mmol) en DMF (2.0 ml), y se añadió ácido nicotínico (76 mg, 0,62 mmol). Posteriormente se añadieron PYBOP (322 mg, 0,62 mmol) y diisopropiletilamina (0.33 ml, 1,55 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió EtOAc, y el precipitado se aisló por filtración al vacío para dar el compuesto del título (156 mg, 61 %): HPLC MS RT = 1.34 min, MH<sup>+</sup> = 493.3; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + 2 gotas TFA-d) δ: 9.53 (1H, s), 9.03 (1H, d), 9.00 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 4.58 (2H, m), 4.34 (2H, t), 4.27 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.81 (2H, m), 3.53 (2H, d), 3.29 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.27 (2H, m), 1.15 (6H, d).

### Ejemplo 3

**Preparación de N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida**

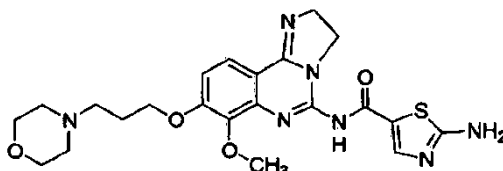


Se disolvió 8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (120 mg, 0,31 mmol) en DMF (1.5 ml) y se añadió ácido 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico (58 mg, 0,37 mmol).

Posteriormente se añadieron PYBOP (193 mg, 0,37 mmol) y diisopropiletilamina (0.16 ml, 0,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió EtOAc, y el precipitado se aisló por filtración al vacío para dar el compuesto del título (131 mg, 80 %): HPLC MS RT = 2.05 min, MH<sup>+</sup> = 527.1; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 2 gotas TFA-*d*) δ: 8.02 (1H, d), 7.43 (1H, d), 4.38 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.81 (2H, m), 3.53 (2H, d), 3.28 (2H, m), 2.72- 2.63 (8H, m), 2.26 (2H, m), 1.13 (6H, d).

#### Ejemplo 4

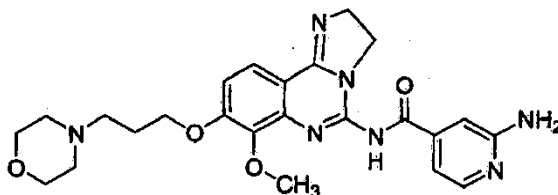
**Preparación de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida.**



Se disolvió 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (250 mg, 0,70 mol) en DMF (4 ml) y se añadió ácido 2-amino-1,3-tiazol-5-carboxílico (110 mg, 0,76 mmol). Posteriormente se añadieron PYBOP (543 mg, 1,04 mmol) y diisopropiletilamina (0.61 ml, 3,50 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto deseado se aisló por HPLC para dar el compuesto del título (80.0 mg, 24 %): HPLC MS RT = 1.03 min, MH<sup>+</sup> = 486.3; <sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub> + 2 gotas TFA-*d*) δ: 7.90 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.50-7.60 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.30 (2H, d), 3.20 (2H, q), 2.10 (2H, s), 1.35 (10H, m).

#### Ejemplo 5

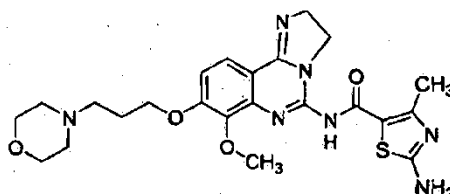
**Preparación de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida**



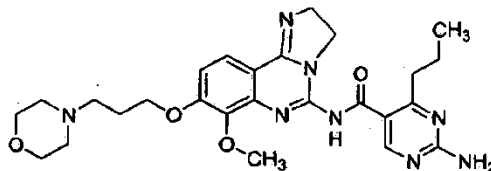
Se disolvió 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (100 mg, 0,28 mol) en DMF (3 ml) se añadió ácido 2-aminopiridin-4-carboxílico (38 mg, 0,28 mmol). Posteriormente se añadieron PYBOP (217 mg, 0,42 mmol) y diisopropiletilamina (0.15 ml, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (50 mg, 37 %). LC MS RT = 1.02 min, MH<sup>+</sup> = 480.3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.25 (1H, s a), 10.15 (1H, s a), 8.42 (1H, s a), 8.08 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.50 (1H,d), 7.38 (1H, dd), 4.50 (2H, dd), 4.35 (2H, t a), 4.27 (2H, dd), 4.01 (3H, s), 3.99 (2H, s a), 3.66 (2H, t), 3.50 (2H, d), 3.31 (2H, t a), 3.13 (2H, m), 2.25 (2H, m).

#### Ejemplo 6

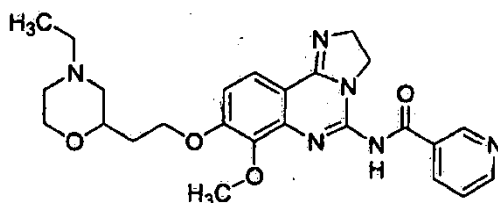
**Preparación de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida**



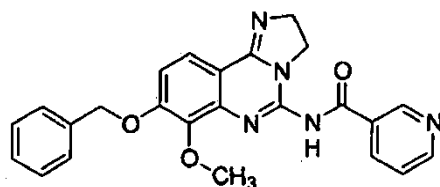
Se disolvió 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (100 mg, 0,28 mol) en DMF (3 ml) y se añadió ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico (44 mg, 0,28 mmol). Posteriormente se añadieron PYBOP (217 mg, 0,42 mmol) y diisopropiletilamina (0.15 ml, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (6 mg, 4 %): LC MS RT = 1.06 min, MH<sup>+</sup> = 500.1; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.59 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.47 (1H,s), 6.98 (1H, d), 4.13 (2H, t), 3.93 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.55 (4H, t), 2.47 (3H, s), 2.45 (2H, t), 2.33 (4H, m), 1.93 (2H, m).

**Ejemplo 7****2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-propilpirimidin-5-carboxamida**

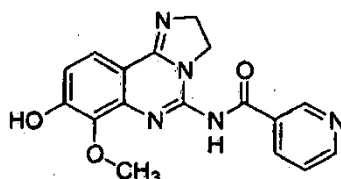
- 5 Se disolvió 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (100 mg, 0,28 mol) en DMF (3 ml) y se añadió el **Intermedio D** (50 mg, 0,28 mmol). Posteriormente se añadieron PYBOP (217 mg, 0,42 mmol) y diisopropiletilamina (0.15 ml, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. El precipitado resultante se filtró y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (76 mg, 52 %): LC MS RT = 1.64 min, MH<sup>+</sup> = 523.3; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> con 2 gotas TFA-*d*) δ: 10.04 (1H, s a), 9.14 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.43 (1H, d), 4.48 (2H, dd), 4.33 (2H, t), 4.21 (2H, dd), 4.01 (2H, m) 3.98 (3H, s), 3.65 (2H, t), 3.52 (2H, d), 3.30 (2H, t a), 3.13 (4H, m), 2.24 (2H, m), 1.68 (2H, m), 0.95 (3H, t).
- 10

**Ejemplo 8****Preparación de N-{8-[2-(4-etilmorfolin-2-il)etoxil-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]}nicotinamida.**

15

**Etapa 1: Preparación de N-[8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida**

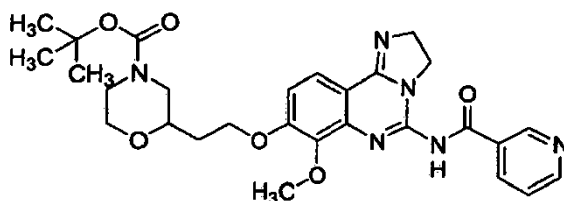
- Se suspendieron 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (21 g, 65 mmol) y ácido nicotínico (12 g, 97,7 mmol) en DMF (240 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (33,7 g, 260,4 mmol) y después PYBOP (51 g, 97,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó con un agitador de varilla superior durante 3 días a temperatura ambiente. En este momento, el precipitado resultante se aisló por filtración al vacío. Después de repetir los lavados con EtOAc, el material se secó al vacío con un leve calentamiento para producir el compuesto del título (27,3 g, 98 %): HPLC MS RT = 1.09 min, MH<sup>+</sup> = 481.2; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 2 gotas TFA-*d*) δ: 9.32 (1H, s), 8.89 (1H, m a), 8.84 (1H, d), 7.89 (1H, m a), 7.82 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.16 (6H, m), 5.18 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.78 (3H, s).
- 20
- 25

**Etapa 2: Preparación de N-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida**

- Se añadió en porciones N-[8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida (20 g, 45,1 mmol) durante 1 h en un matraz de fondo redondo que contenía TFA (400 ml) enfriado previamente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se dejó agitar a esta temperatura durante 17 h, momento en el cual se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El
- 30

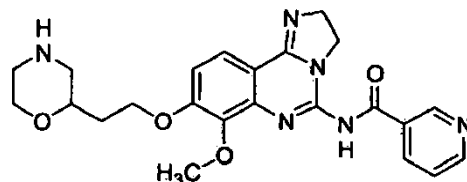
residuo resultante se recogió en DCM y hexano y se concentró a presión reducida. El material obtenido de esta manera se disolvió en MeOH y DCM (250 ml, 1:1) y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se secaron durante una noche al vacío con calor bajo para dar el compuesto del título (17,3 g, 66 %): HPLC MS RT = 1.09 min,  $MH^+$  = 481.2;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + 2 gotas TFA- $d$ )  $\delta$ : 13.41 (1H, s), 12.21 (1H, s a), 9.38 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.53 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.59 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.54 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.98 (3H, s).

Etapa 3: Preparación de 2-[2-((7-metoxi-5-((piridin-3-ilcarbonil)amino)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il)oxi)etil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo.



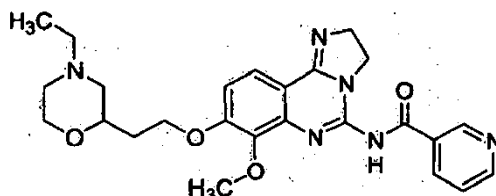
Una solución del Intermedio F (420 mg, 1,83 mmol) en DMF (5 ml) se trató con trietilamina (340  $\mu$ l, 2,44 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (141  $\mu$ l, 1,83 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. Una suspensión del compuesto preparado en el ejemplo 8 etapa 2 (650 mg, 1,22 mmol) en DMF (20 ml) se trató con carbonato de cesio (2,0 g, 6,10 mmol) y se agitó durante 1,5 h antes de añadir el mesilato preformado y filtrado. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche y después se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con una solución de isopropanol al 20 %/cloroformo al 80 % y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (850 mg, 84 %): HPLC MS RT = 2.48 min,  $MH^+$  = 551.2;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.7 (1H, s), 9.32 (1H, dd), 8.72 (1H, dd), 8.46 (1H, dt), 7.60 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 4.23-4.19 (2H, m), 4.15-4.10 (2H, m), 4.04-4.02 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.91-3.78 (2H, m), 3.75-3.66 (1H, m) 3.56-3.48 (1H, m), 3.41-3.35 (1H, td), 2.97-2.76 (1H, s a), 2.74-2.55 (1H, s a), 2.04-1.94 (1H, m a) 1.94-1.84 (1H, m a), 1.39 (9H, s).

Etapa 4: Preparación de N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-2-iletoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida.



Se disolvió 2-[2-((7-metoxi-5-((piridin-3-ilcarbonil)amino)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il)oxi)etil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (650 mg, 1,44 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el aceite resultante se diluyó con metanol (1 ml) y se pasó a través de un cartucho de NH<sub>2</sub> unido a sílice. La solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (45 mg, 69 %): HPLC MS RT = 0.21 min,  $MH^+$  = 451.1;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.8-12.7 (1H, s a), 9.32 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.46 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, m), 7.06 (1H, d) 4.22-3.99 (6H, m), 3.94 (3H, s), 3.78 (1H, d), 3.66-3.58 (1H, m), 3.47 (1H, t), 2.95 (1H, d), 2.82-2.65 (2H, m), 1.98-1.78 (2H, m).

Etapa 5: Preparación de N-[8-[2-(4-etilmorfolin-2-il)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida

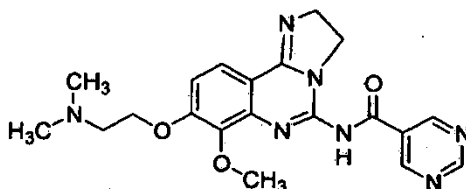


Se trató trifluoroacetato de N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-2-iletoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida (100 mg, 0,18 mol) en THF con acetaldehído (30  $\mu$ l, 0,53 mmol) y se agitó durante 30 min, antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 0,53 mmol) y ácido acético (13  $\mu$ l, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 C durante una noche, después de la cual se diluyó con metanol y una gota de ácido clorhídrico 2 N para disolver todos los sólidos. La solución en bruto se purificó por HPLC (Gilson, gradiente de MeCN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 95 % a MeCN al 50 %/H<sub>2</sub>O al 50 %, TFA al 0,1 %). Las fracciones se concentraron a presión reducida, después se diluyeron con un mínimo de metanol y se pasaron a través de un cartucho de NH<sub>2</sub> unido a sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido (17 mg, 20 %): HPLC MS RT = 0.21 min,  $MH^+$  = 479.1;  $^1H$  NMR (DMSO-

$d_6$ )  $\delta$ : 12.75 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.45 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.54-7.47 (1H, m), 7.06 (2H, d), 4.23-4.08 (3H, m), 4.06-3.98 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.77 (1H, d), 3.67-3.57 (1H, m), 3.46 (1H, t), 2.84 (1H, d), 2.68 (1H, d), 2.30 (2H, q), 1.99-1.79 (3H, m), 1.74 (1H, t), 0.99 (3H, t).

### Ejemplo 9

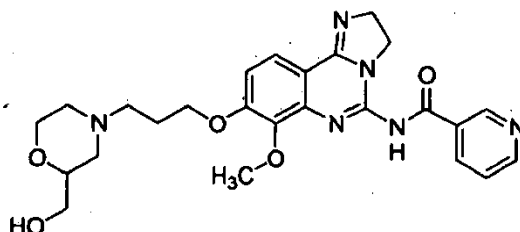
#### 5 Preparación de N-{8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidin-5-carboxamida



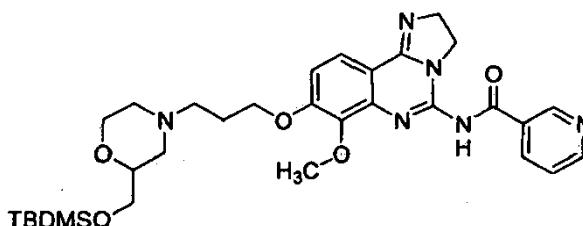
Se diluyó hidruro de sodio (865 mg, 22 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en DMF (35 ml). Se añadió bis(trifluoroacetato) de N-(8-Hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidin-5-carboxamida (1,75 g, 3,1 mmol), seguido de clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (890 mg, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta que cesó el desprendimiento de gas y después se calentó a 50 °C durante 2 h. En este momento, la mezcla se enfrió a ta, y se añadió un equivalente adicional de clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (445 mg, 3,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, el exceso de hidruro de sodio se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con EtOAc y hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (710 mg, 56 %): HPLC MS RT = 1.09 min,  $MH^+$  = 410.1;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + 2 gotas TFA- $d$ )  $\delta$ : 9.47 (2H, s), 9.39 (1 H, s), 8.12 (1H, d), 7.52 (1H, d), 4.61 (4H, m), 4.26 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.67 (2H, t a), 2.93 (6H, s).

### Ejemplo 10

#### 20 Preparación de N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida.

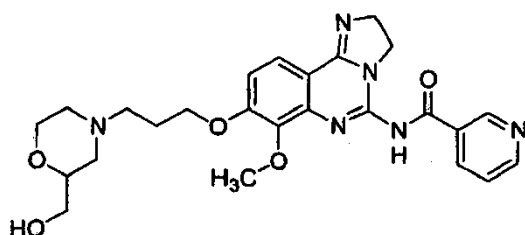


Etapa 1: Preparación de N-(8-{3-[2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil]morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida

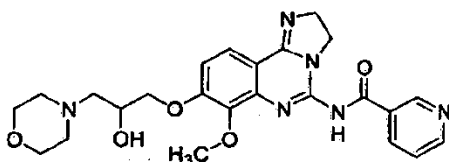


Una suspensión de bis-trifluoroacetato de N-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida (650 mg, 1,22 mmol) en DMF (20 ml) se trató con carbonato de cesio (2,0 g, 6,10 mmol) y se agitó durante 1,5 h antes de añadir el **Intermedio G** (0,56 g, 1,83 mmol) y trietilamina (0,34 ml, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche, tiempo después del cual se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con una solución de isopropanol al 20%/cloroformo al 80 % y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (260 mg, 35 %): HPLC MS RT = 2.36 min,  $MH^+$  = 609.2;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$ : 9.24 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 8.48 (1H, dt), 7.53 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 6.94(1H, d), 4.21-4.05 (6H, m), 3.88 (1H, d a), 3.74-3.55 (4H, m), 2.95 (1H, d), 2.82 (1H, d), 2.60 (2H, t) 2.22-2.13 (1 H, m), 2.05 (2H, qt), 1.94 (1H, t), 0.91 (9H, s), 0.08 (6H, s).

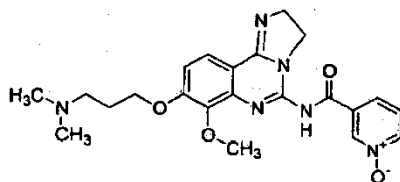


Etapa 2: Preparación de N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida.

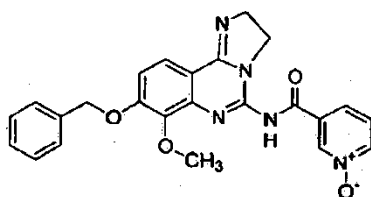
5 Se suspendió N-(8-{3-[2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida (260 mg, 0,43 mmol) en THF (2 ml) y se trató con una solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1N, 0,64 ml, 0,64 mmol) en THF. La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h y después se diluyó con agua y se extrajo con isopropanol al 20 %/cloroformo al 80 %, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se trituró con metanol y se filtró para dar el producto en forma de un sólido (100 mg, 47 %): HPLC MS RT = 0.19 min, MH<sup>+</sup> = 495.2; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.7 (1H, s), 9.33 (1H, dd), 8.73 (1H, dd), 8.46 (1H, dt), 7.60 (1H, d), 7.54-7.49(1H, m), 7.06 (1H, d) 4.66 (1H, t), 4.20-4.09 (4H, m), 4.07-3.98 (2H, m) 3.93 (3H, s), 3.76 (1H, brd), 3.48 (1H, td), 3.42-3.26 (4H, m), 2.83 (1H, d), 2.70 (1H, d), 2.47 (2H, t), 2.03-1.91 (3H, m).

**Ejemplo 11****Preparación de N-(8-{3-[2-(hidroximathy)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida.**

15 Se añadió carbonato de cesio (3 g, 9,37 mmol) a una suspensión de bis-trifluoroacetato de N-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida (1,0 g, 1,88 mmol) en DMF (40 ml) y se agitó durante 1,5 h antes de añadir el **Intermedio H** (0,39 g, 1,88 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se trató con otro equivalente del **Intermedio H** y se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto se extrajo con una solución de isopropanol al 20 %/cloroformo al 80 % y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se trituró con EtOAc y se filtró. Después, el sólido se purificó por HPLC (Gilson, gradiente de MeOH al 5 %/H<sub>2</sub>O al 95 % a MeOH al 50 %/H<sub>2</sub>O al 50 %, NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %) para dar el compuesto del título (160 mg, 18 %): HPLC MS RT = 0.19 min, MH<sup>+</sup> = 495.2; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 drop TFA-*d*) δ: 13.40-13.38 (1H, s a), 9.45 (1H, d), 8.90 (1H, dd), 8.72 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.51 (1H, d) 4.59 (2H, t), 4.49-4.41 (1H, s a), 4.33-4.22 (4H, m), 4.06 (3H, s) 4.05-3.92 (2H, m), 3.86-3.67 (2H, m), 3.51 (2H, d), 3.43-3.13 (4H, m).

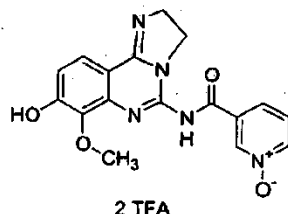
**Ejemplos 12****Preparación de N-(8-{3-(dimetilamino)propoxil-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida 1-óxido.**

30

Etapa 1: Preparación de N-[8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida 1-óxido.

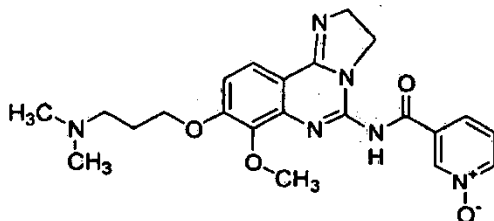
El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina como se describe en el **Ejemplo 8, etapa 1** (1,31 g, 95 %): HPLC MS RT = 2.38 min,  $MH^+$  = 444.1;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + 2 gotas TFA- $d$ )  $\delta$ : 4.00 (3H, s), 4.22-4.28 (2H, m), 4.53-4.60 (2H, m), 5.42 (2H, s), 7.36-7.46 (3H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.93-8.94 (1H, m).

- 5 Etapla 2: Preparación de sal bistrifluoroacetato del 1-óxido N-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida.



- 10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-óxido de N-[8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida como se describe en el **Ejemplo 8, etapa 2** (1,41 g, 94 %): HPLC MS RT = 0.35 min,  $MH^+$  = 354.2;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + 2 gotas TFA- $d$ )  $\delta$ : 3.97 (3H, s), 4.17-4.24 (2H, m), 4.51-4.57 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.53-8.56 (1H, m), 8.93-8.94 (1H, m).

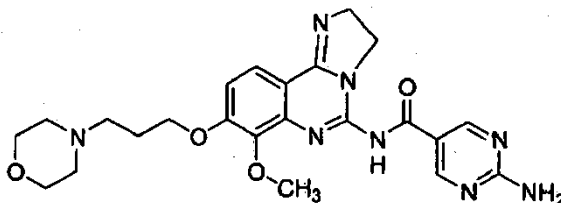
Etapla 3: Preparación de 1-óxido de N-[8-[3-(dimetilamino)propoxil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida.



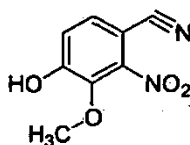
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de sal bistrifluoroacetato de 1-óxido N-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida como se describe en el **Ejemplo 9** (42 mg, 37 %): HPLC MS RT = 1.08 min,  $MH^+$  = 439.2;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + 2 gotas TFA- $d$ )  $\delta$ : 2.19-2.25 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.23-3.28 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.22-4.35 (4H, m), 4.54-4.61 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.66-7.71 (1H, m), 8.06 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.95 (1H, s a).

20 **Ejemplo 13**

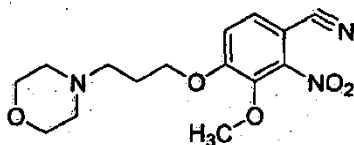
**Preparación de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.**



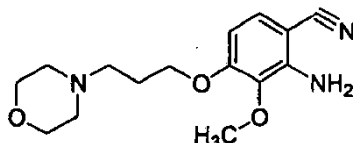
Etapla 1: Preparación de 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo



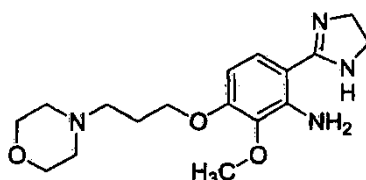
- 25 Se disolvió 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (200 g, 1,01 mol) en THF (2.5 l) y después se añadió hidróxido de amonio (2.5 l) seguido de yodo (464 g, 1,8 mol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 días, momento en el cual se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl (2 N) y se extrajo en éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (166 g, 84 %):  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.91 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.20 (1H, d), 3.88 (3H, s)
- 30

Etapa 2: Preparación de 3-metoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2-nitrobenzonitrilo

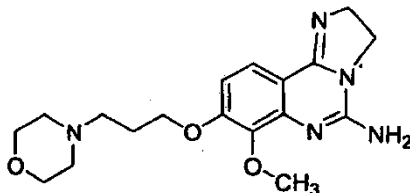
5 A una solución de 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo (3,9 g, 20,1 mmol) en DMF (150 ml) se le añadieron carbonato de cesio (19,6 g, 60,3 mmol) y el **Intermedio C** (5,0 g, 24,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El material obtenido de esta manera se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 2-amino-3-metoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)benzonitrilo

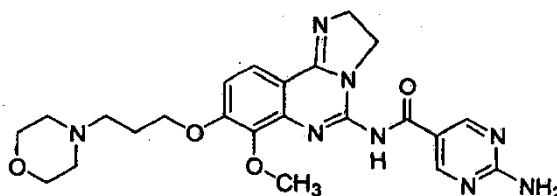
10 Se suspendió 3-metoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2-nitrobenzonitrilo (7,7 g, 24,1 mmol) en ácido acético (170 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió agua (0,4 ml), seguido de polvo de hierro (6,7 g, 120 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, momento en el cual la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con ácido acético (400 ml). El filtrado se concentró a presión reducida a 100 ml y se diluyó con EtOAc (200 ml), momento en el cual se añadió lentamente carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite que se lavó con EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una  
15 solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se pasó a través de una capa de gel de sílice. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,5 g, 92 %): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.13 (1H, d), 6.38 (1H, d), 5.63 (2H, s a), 4.04 (2H, t), 3.65 (3H, s), 3.55 (4H, t a), 2.41 (2H, t), 2.38 (4H, m), 1.88 (2H, q).

Etapa 4: Preparación de 6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-(3-morfolin-4-ilpropoxi)anilina

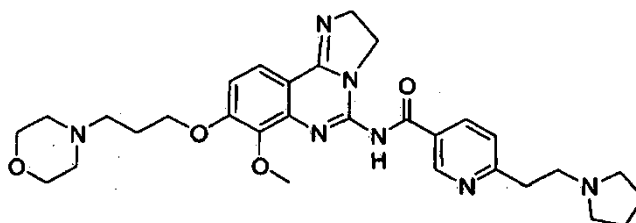
20 A una mezcla desgasificada de 2-amino-3-metoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)benzonitrilo (6,5 g, 22,2 mmol) y etileno diamina (40 ml) se le añadió azufre (1,8 g, 55,4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h, momento en el cual se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado que se formó se recogió y se lavó con agua y después se secó durante una noche al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 43 %): HPLC MS RT = 1.25 min, MH<sup>+</sup> = 335.2; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.15 (1H, d), 6.86 (2H, s a), 6.25 (1H, d), 4.02 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.57 (8H, m), 2.46 (2H, t), 2.44 (4H, m), 1.89 (2H, q).

Etapa 5: Preparación de 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina

30 Se añadió bromuro de cianógeno (10,9 g, 102,9 mmol) a una mezcla de 6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-(3-morfolin-4-ilpropoxi)anilina (17,2 g, 51,4 mmol) y TEA (15,6 g, 154,3 mmol) en DCM (200 ml) enfriado previamente a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se agitó con EtOAc (300 ml) durante una noche a ta. La suspensión resultante se filtró para generar el compuesto del título contaminado con bromhidrato de trietilamina (26,2 g, 71 %): HPLC MS RT = 0.17 min, MH<sup>+</sup> = 360.2.

Etapa 6: Preparación de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

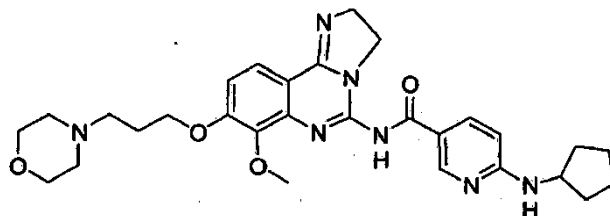
5 Se disolvió 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (100 mg, 0,22 mol) en DMF (5 ml) y se añadió el **Intermedio B** (46 mg, 0,33 mmol). Posteriormente se añadieron PYBOP (173 mg, 0,33 mmol) y diisopropiletilamina (0.16 ml, 0,89 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió EtOAc, y los sólidos se aislaron por filtración al vacío para dar el compuesto del título (42.7 mg, 40 %): HPLC MS RT = 1.09 min,  $MH^+$  = 481.2;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + 2 gotas TFA- $d$ )  $\delta$ : 9.01 (2H, s), 8.04 (1H, d), 7.43 (1H, d), 4.54 (2H, m), 4.34 (2H, t a), 4.23 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.65 (2H, t a), 3.52 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.18 (2H, m), 2.25 (2H, m).

**Ejemplo 14****Preparación de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2-pirrolidin-1-iletil)nicotinamida.**

15 Se disolvió 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (150 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió ácido 6-(2-pirrolidin-1-iletil)nicotínico (92 mg, 0,42 mmol). Posteriormente se añadieron PYBOP (217 mg, 0,42 mmol) y diisopropiletilamina (73  $\mu$ l, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Los sólidos que se formaron se aislaron por filtración al vacío y se lavaron copiosamente con acetato de etilo para dar el compuesto del título (81 mg, 69 %): HPLC MS RT = 1.05 min,  $MH^+$  = 562.2;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + 2 gotas TFA- $d$ )  $\delta$ : 9.30 (1H, s), 8.99 (0.5H, m), 8.50 (1H, d), 8.24 (0.5H, m), 8.06 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.46 (1H, d), 4.55 (2H, t), 4.35 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.00 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.60 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.29 (4H, m), 3.11 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.02 (3H, m), 1.87 (3H, m).

**Ejemplo 15**

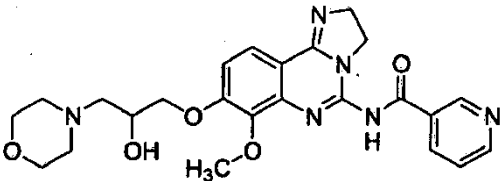
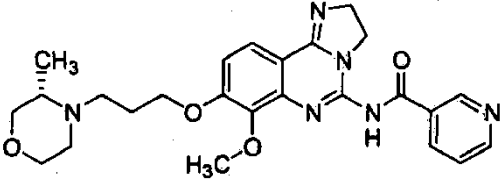
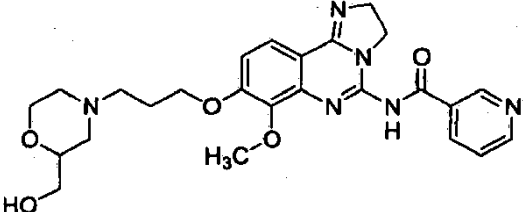
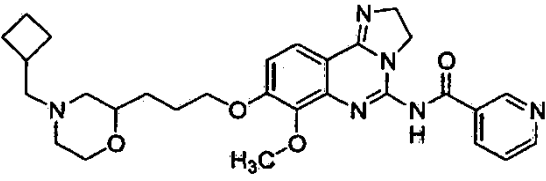
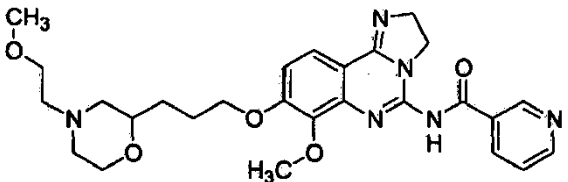
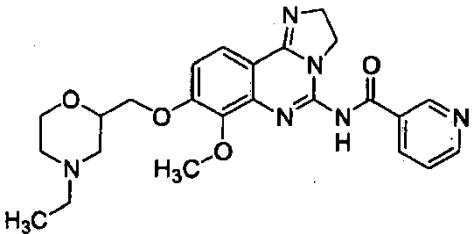
25 **Preparación de 6-(ciclopentilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida.**



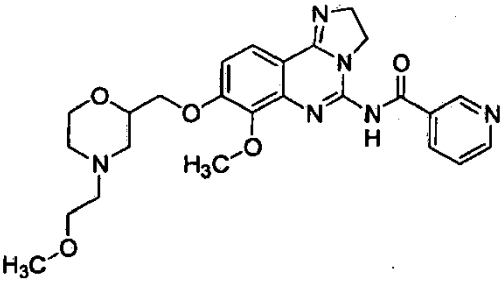
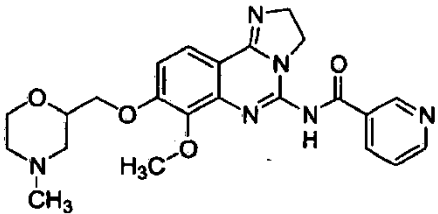
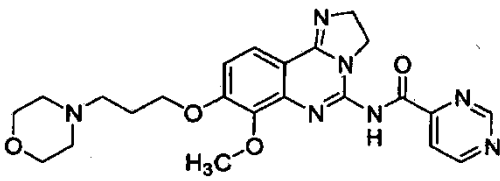
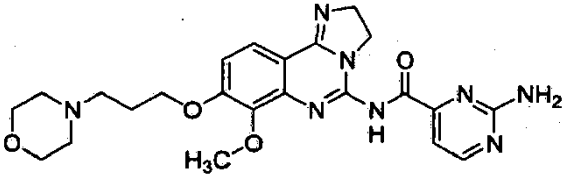
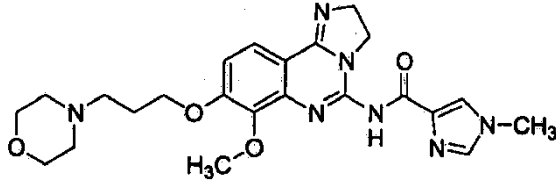
30 Se disolvió 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (150 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió el **Intermedio I** (60 mg, 0,29 mmol). Posteriormente se añadieron PYBOP (217 mg, 0,42 mmol) y diisopropiletilamina (73  $\mu$ l, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Los sólidos que se formaron se aislaron por filtración al vacío y se lavaron copiosamente con acetato de etilo para dar el compuesto del título (80 mg, 69 %): HPLC MS RT = 1.74 min,  $MH^+$  = 548.2;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + 2 gotas TFA- $d$ )  $\delta$ : 8.71 (1H, s amplio), 8.39 (1H, s amplio), 8.03 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.04 (1H, s amplio), 4.51 (2H, t), 4.34 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.13 (1H, m), 4.03 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.67 (2H, t), 3.52 (2H, d), 3.32 (2H, t), 3.15 (2H, t), 2.26 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.61 (4H, m).

35 Usando los procedimientos descritos anteriormente para los Ejemplos 1-15, y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon de manera similar los Ejemplos 16-104 encontrados en la siguiente tabla a continuación.

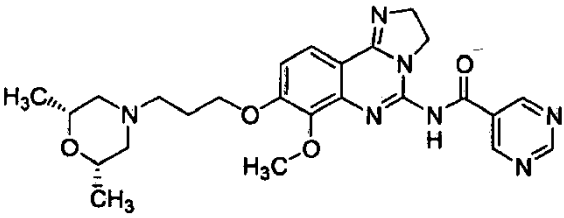
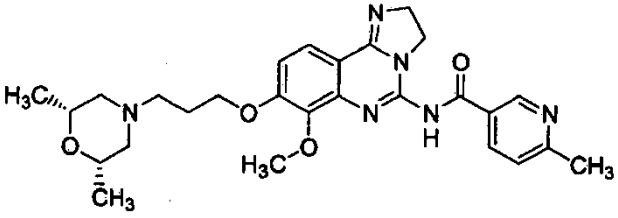
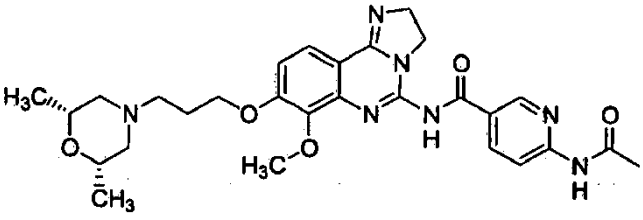
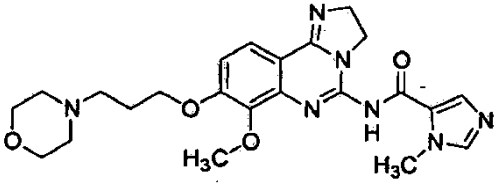
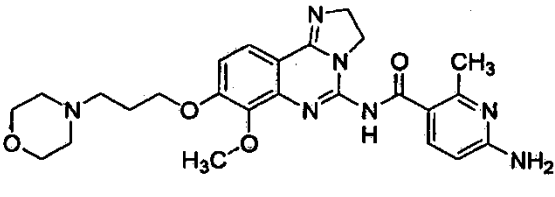
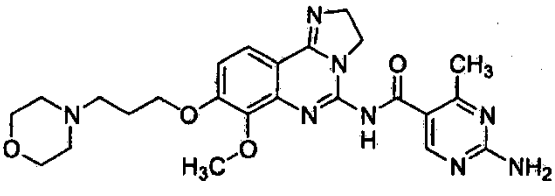
Tabla 1

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM $m/z$
16		RT=1.13 Min $MH^+$ = 481.4 Ruta 4
17		RT=1.12 Min $MH^+$ = 479.1 Ruta 4
18		RT=0.19 Min $MH^+$ = 495.1 Ruta 4
19		RT=0.21 Min $MH^+$ = 519.1 Ruta 4
20		RT=0.20 Min $MH^+$ = 509.1 Ruta 4
21		RT=0.23 Min $MH^+$ = 465.2 Ruta 4

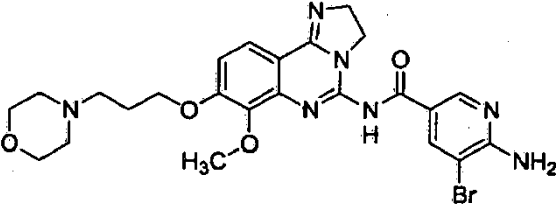
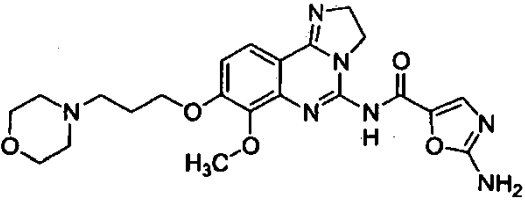
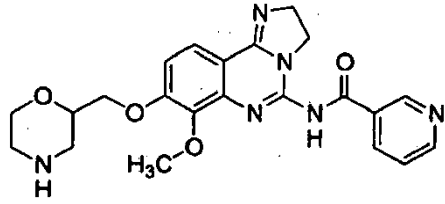
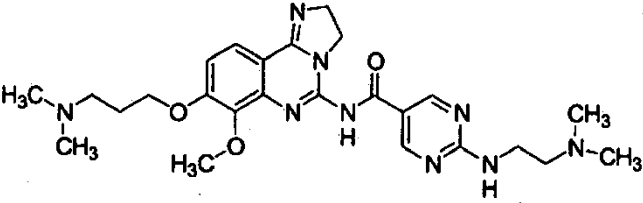
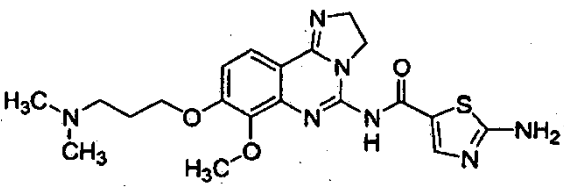
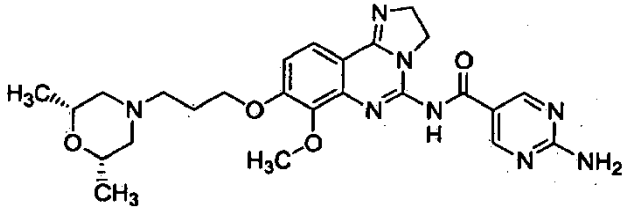
(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM $m/z$
22		RT=1.12 Min $MH^+$ = 495.3 Ruta 4
23		RT=1.03 Min $MH^+$ = 451.4 Ruta 4
24		RT=0.32 Min $MH^+$ = 466.3 Ruta 1
25		RT=0.34 Min $MH^+$ = 481.3 Ruta 1
26		RT=1.11 Min $MH^+$ = 468.4 Ruta 1

(continuación)

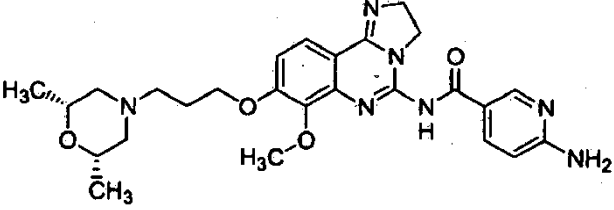
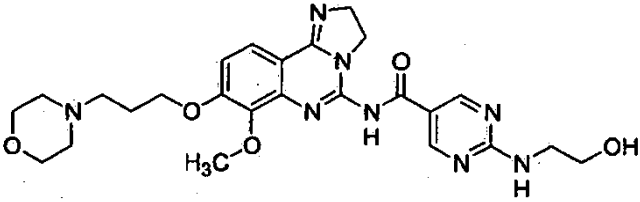
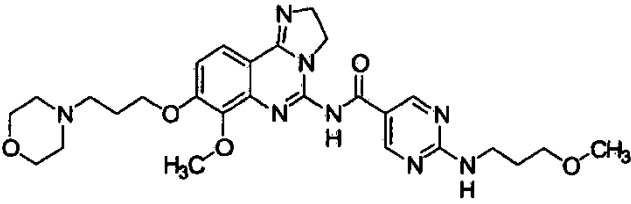
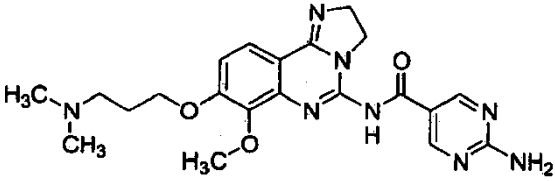
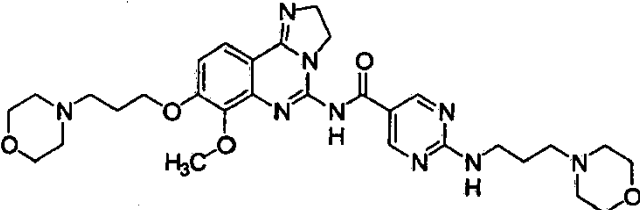
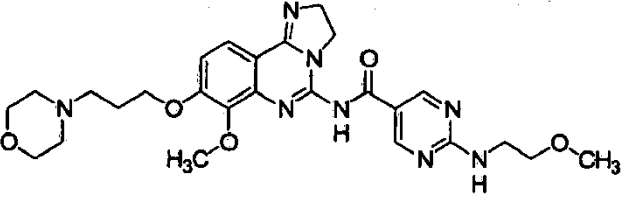
Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
27		RT=1.54 Min $MH^+$ = 494.3 Ruta 1
28		RT=1.23 Min $MH^+$ = 507.2 Ruta 1
29		RT=1.95 Min $MH^+$ = 550.2 Ruta 1
30		RT=1.09 Min $MH^+$ = 468.4 Ruta 1
31		RT=1.13 Min $MH^+$ = 494.4 Ruta 1
32		RT=1.20 Min $MH^+$ = 495.3 Ruta 1

(continuación)

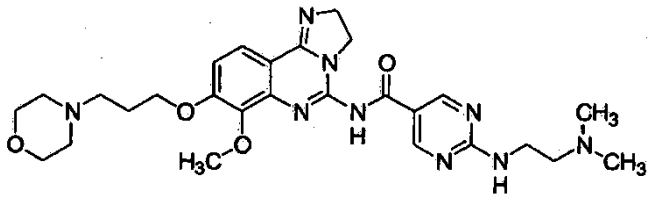
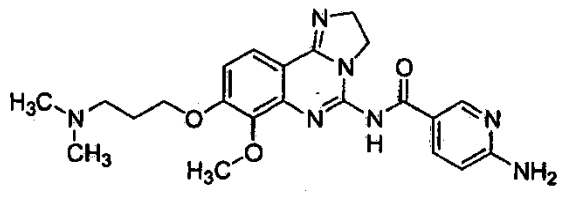
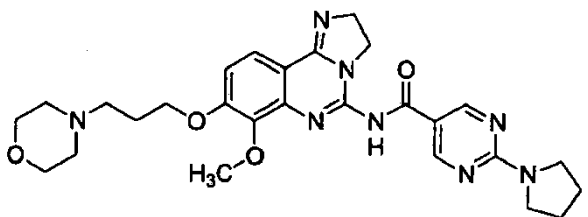
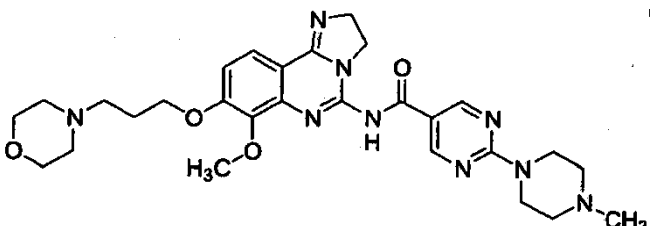
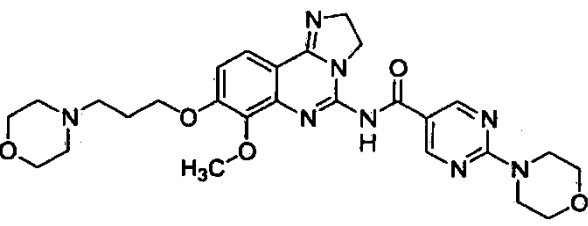
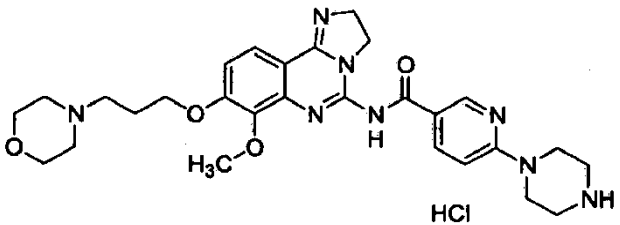
Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
33		RT=1.69 Min $MH^+$ = 558.2 Ruta 1
34		RT=1.05 Min $MH^+$ = 470.3 Ruta 1
35		RT=1.00 Min $MH^+$ = 437.2 Ruta 4
36		RT=0.27 Min $MH^+$ = 510.3 Ruta 2
37		RT=0.24 Min $MH^+$ = 444.1 Ruta 1
38		RT=1.36 Min $MH^+$ = 508.8 Ruta 1



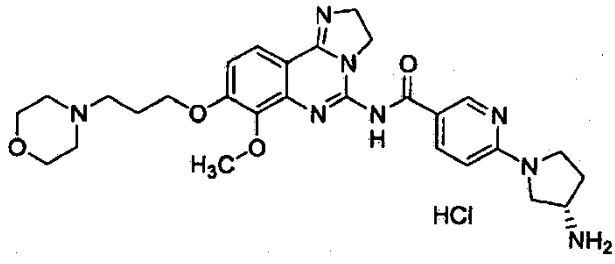
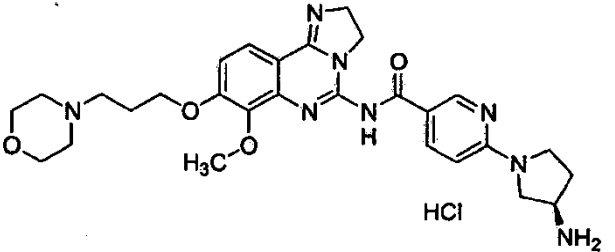
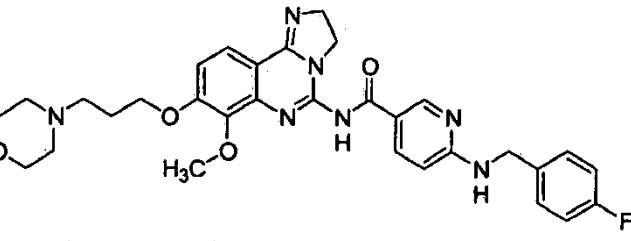
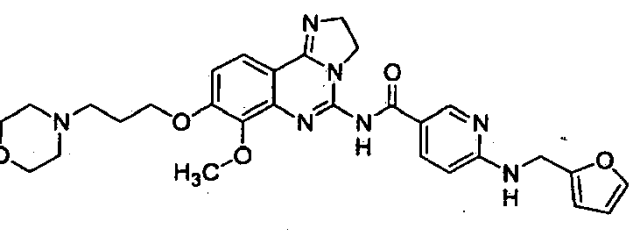
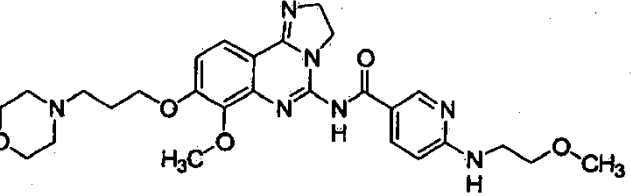
(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
39		RT=1.07 Min MH <sup>+</sup> 508.2 Ruta 1
40		RT=1.34 Min MH <sup>+</sup> = 525.2 Ruta 2
41		RT=1.90 Min MH <sup>+</sup> = 553.2 Ruta 2
42		RT=1.17 Min MH <sup>+</sup> = 439.1 Ruta 1
43		RT=1.14 Min MH <sup>+</sup> = 608.3 Ruta 2
44		RT=1.66 Min MH <sup>+</sup> = 539.2 Ruta 2

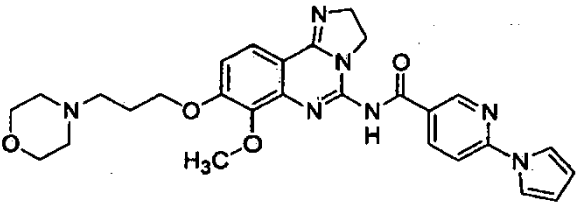
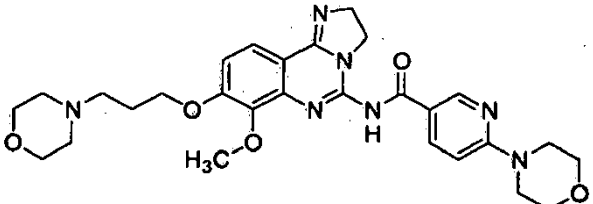
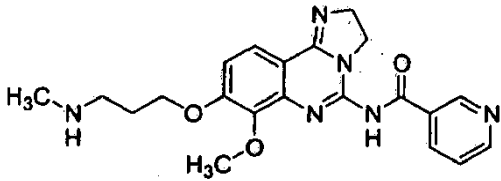
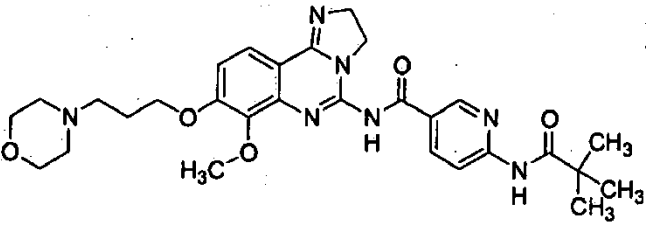
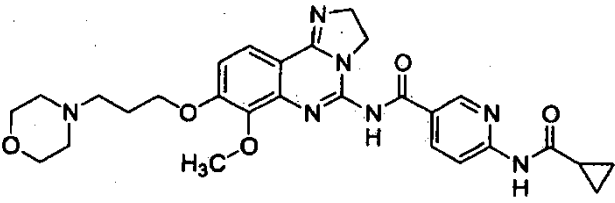
(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
45		RT=1.14 Min $MH^+$ = 552.3 Ruta 2
46		RT=1.04 Min $MH^+$ = 438.1 Ruta 1
47		RT=0.48 Min $MH^+$ = 535.3 Ruta 2
48		RT=0.33 Min $MH^+$ = 564.3 Ruta 2
49		RT=1.93 Min $MH^+$ = 551.2 Ruta 2
50		RT=1.03 Min $MH^+$ = 549.1 Ruta 2

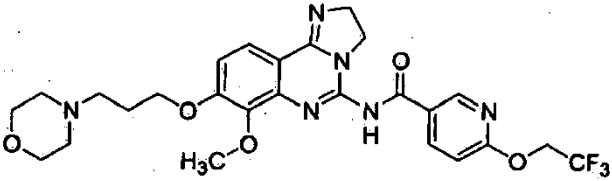
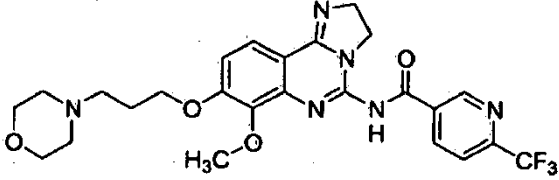
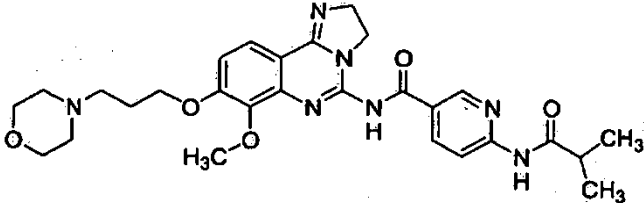
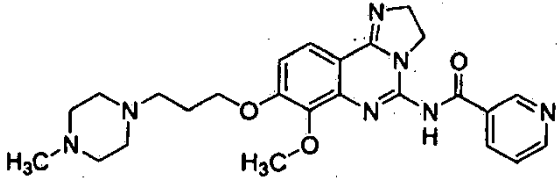
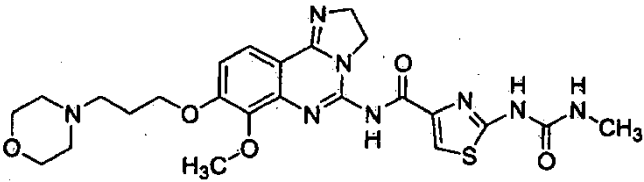
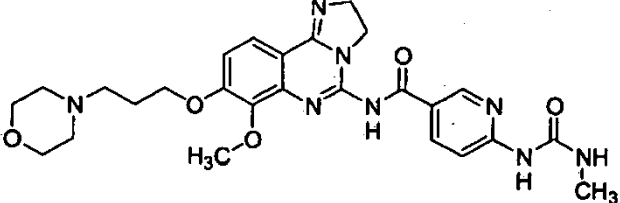
(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
51	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	RT=0.99 Min $MH^+$ = 549.2 Ruta 2
52	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	RT=0.98 Min $MH^+$ = 549.2 Ruta 2
53		RT=1.84 Min $MH^+$ = 588.2 Ruta 2
54		RT=1.48 Min $MH^+$ = 560.2 Ruta 2
55		RT=1.07 Min $MH^+$ = 538.2 Ruta 2

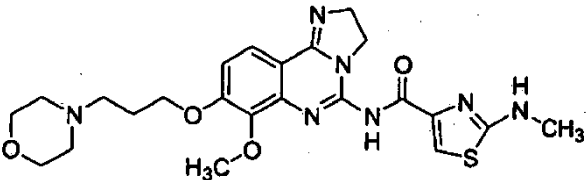
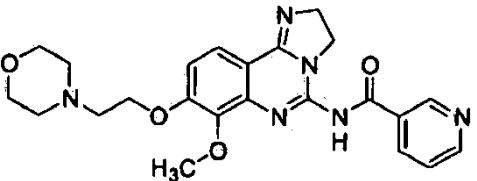
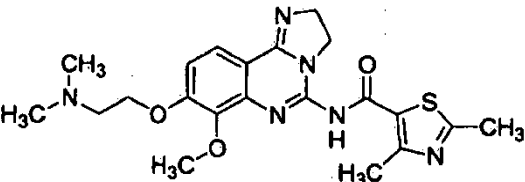
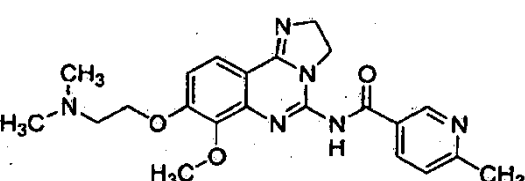
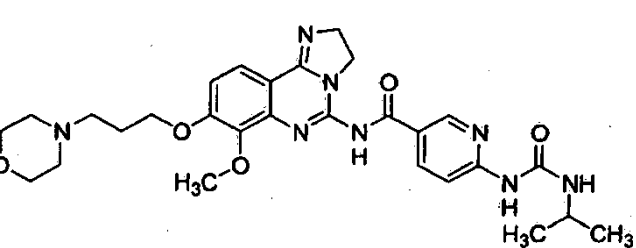
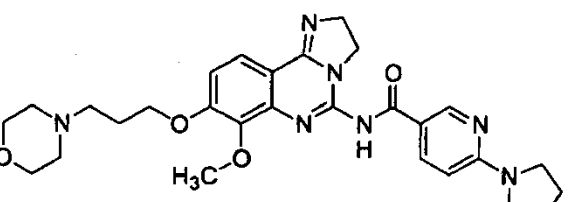
(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
56		RT=2.10 Min $MH^+$ = 530.1 Ruta 2
57		RT=1.43 Min $MH^+$ = 550.2 Ruta 2
58		RT=0.31 Min $MH^+$ = 409.2 Ruta 4
59		RT=2.06 Min $MH^+$ = 564.2 Ruta 2
60		RT=1.90 Min $MH^+$ = 548.2 Ruta 2

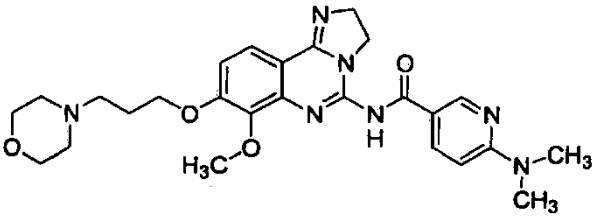
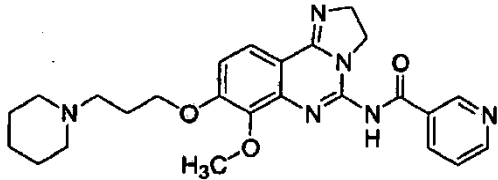
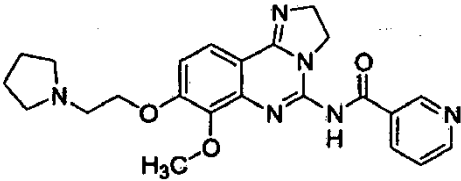
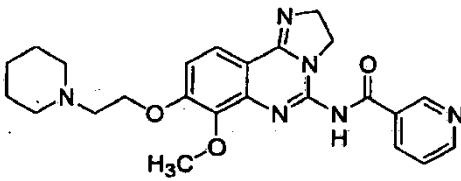
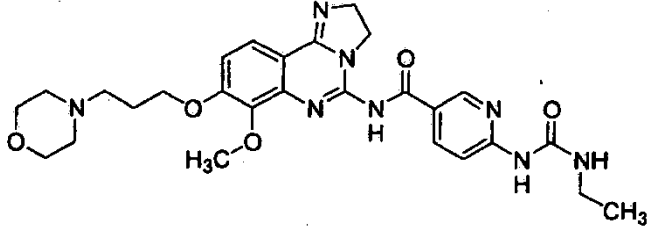
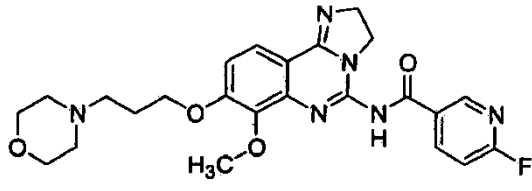
(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
61		RT=2.15 Min $MH^+$ = 563.1 Ruta 2
62		RT=1.94 Min $MH^+$ = 533.1 Ruta 2
63		RT=1.93 Min $MH^+$ = 550.2 Ruta 2
64		RT=1.04 Min $MH^+$ = 478.1 Ruta 4
65		RT=1.25 Min $MH^+$ = $MH^+$ = 543.1 Ruta 2
66		RT=1.53 Min $MH^+$ = 537.0 Ruta 2

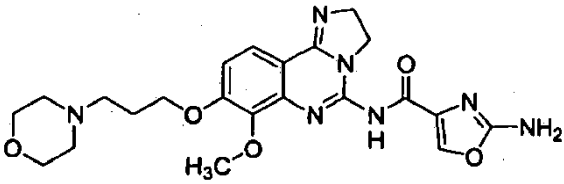
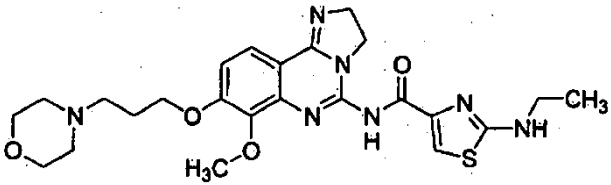
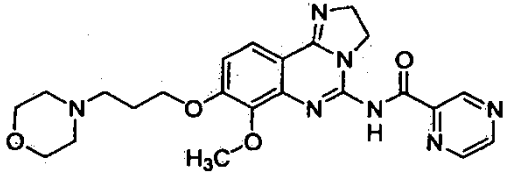
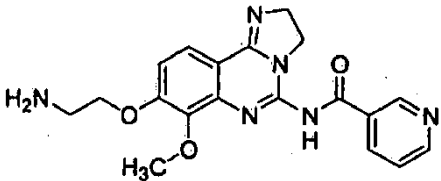
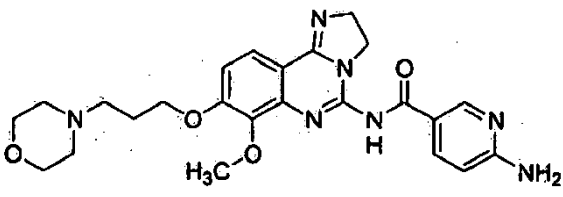
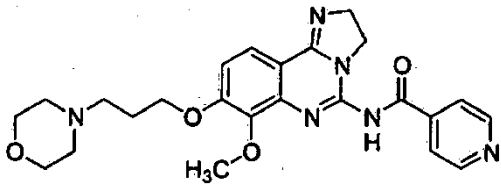
(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
67		RT=1.07 Min $MH^+$ = 500.1 Ruta 2
68		RT=1.02 Min $MH^+$ = 451 Ruta 4
69		RT=1.38 Min $MH^+$ = 443.0 Ruta 4
70		RT= 1.03 Min $MH^+$ = 423 Ruta 4
71		RT=1.91 Min $MH^+$ = 565.2 Ruta 2
72		RT=1.11 Min $MH^+$ = 534.2 Ruta 2

(continuación)

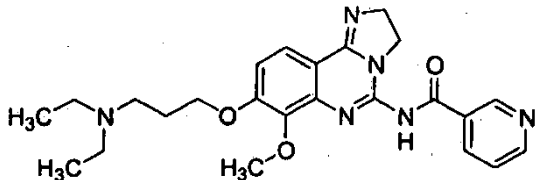
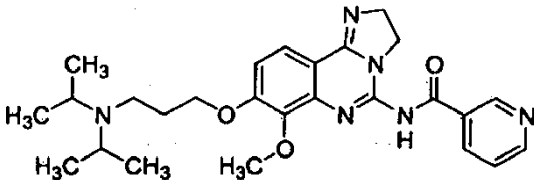
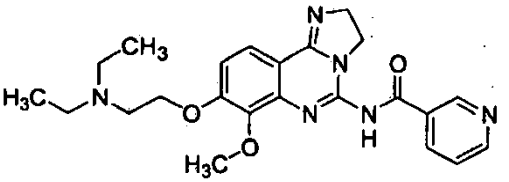
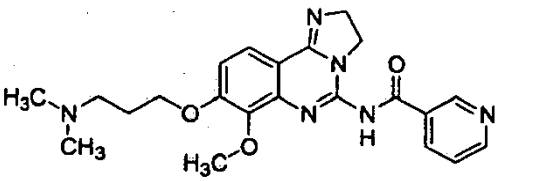
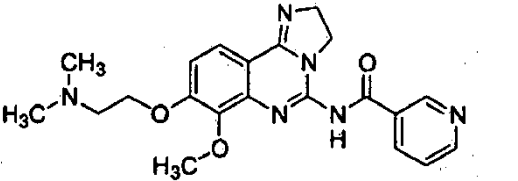
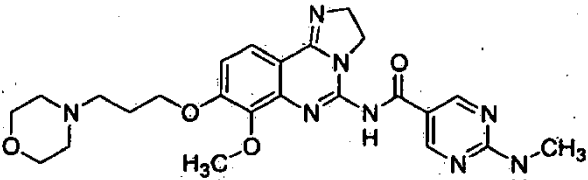
Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
73		RT=1.05 Min $MH^+$ = 508.2 Ruta 2
74		RT=1.15 Min $MH^+$ = 463.1 Ruta 4
75		RT=1.05 Min $MH^+$ = 435.0 Ruta 4
76		RT=1.09 Min $MH^+$ = 449.0 Ruta 4
77		RT=1.81 Min $MH^+$ = 555.1 Ruta 2
78		RT=1.76 Min $MH^+$ = 483.0 Ruta 2

(continuación)

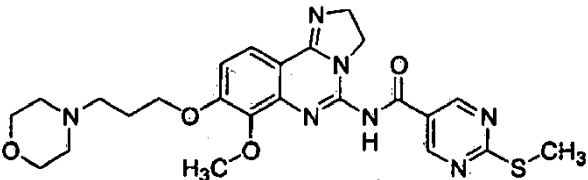
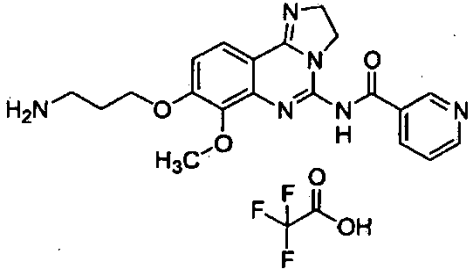
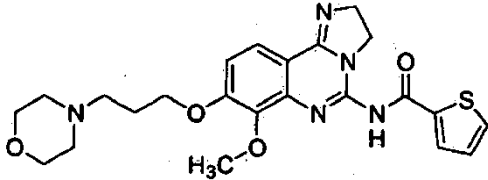
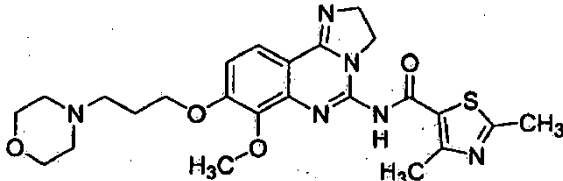
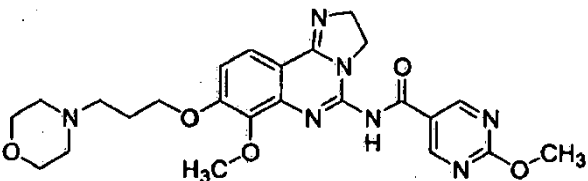
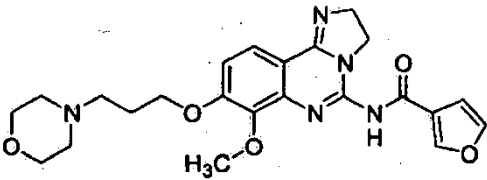
Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
79		RT=1.07 Min $MH^+$ = 470.2 Ruta 2
80		RT=1.28 Min $MH^+$ = 514.3 Ruta 2
81		RT=1.07 Min $MH^+$ = 466.0 Ruta 2
82		RT=1.89 Min $MH^+$ = 381.4 Ruta 4
83		RT= 0.23 Min $MH^+$ = 480.2 Ruta 1
84		RT=0.21 Min $MH^+$ = 465 Ruta 2



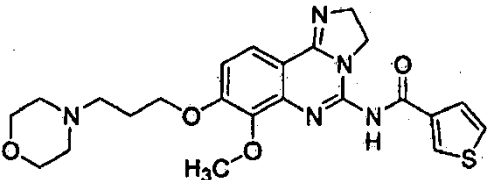
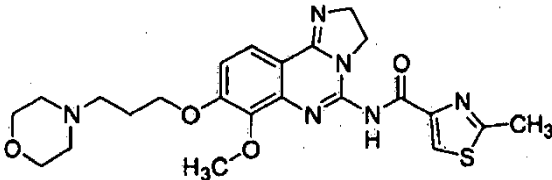
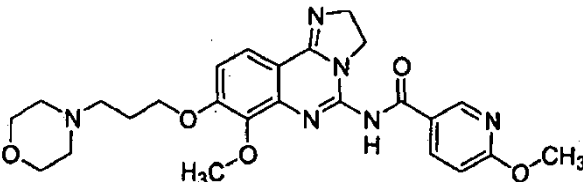
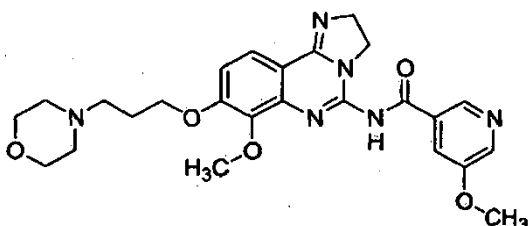
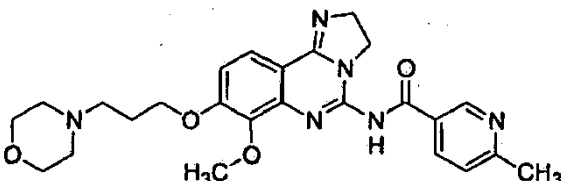
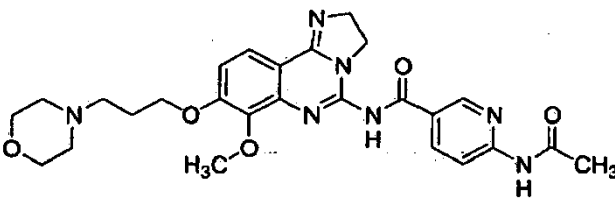
(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
85		RT=0.25 Min $MH^+$ = 451.3 Ruta 4
86		RT=1.19 Min $MH^+$ = 465.2 Ruta 4
87		RT=1.07 Min $MH^+$ = 437.1 Ruta 4
88		RT=1.04 Min $MH^+$ = 423.2 Ruta 4
89		RT=1.03 Min $MH^+$ = 409.3 Ruta 4
90		RT=1.28 Min $MH^+$ = 495.2 Ruta 2

(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
91		RT=1.27 Min $MH^+$ = 512.3 Ruta 2
92		RT=0.95 Min $MH^+$ = 395.1 Ruta 4
93		RT=1.86 Min $MH^+$ = 470.2 Ruta 2
94		RT=1.74 Min $MH^+$ = 499.1 Ruta 2
95		RT=1.55 Min $MH^+$ = 496.1 Ruta 2
96		RT=0.61 Min $MH^+$ = 454.2 Ruta 2

(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
97		RT=1.09 Min $MH^+$ = 470.1 Ruta 2
98		RT=0.35 Min $MH^+$ = 485.3 Ruta 2
99		RT=1.91 Min $MH^+$ = 495.1 Ruta 2
100		RT=1.38 Min $MH^+$ = 495.1 Ruta 2
101		RT=1.03 Min $MH^+$ = 479.2 Ruta 4
102		RT=1.60 Min $MH^+$ = 522.1 Ruta 4

(continuación)

Ej.	Estructura	Procedimiento CL-EM <i>m/z</i>
103		RT=1.04 Min MH <sup>+</sup> = 465.2 Ruta 2

### EVALUACIÓN BIOLÓGICA

- La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse, por ejemplo, por su actividad *in vitro* en el ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro* que se describe a continuación. El vínculo entre la actividad en los ensayos de proliferación de células tumorales *in vitro* y la actividad anti-tumoral en el marco clínico está muy bien establecido en la técnica. Por ejemplo, la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini *et al.* *Stem Cells* 1993, 11(6), 528-35), taxotere (Bissery *et al.* *Anti Cancer Drugs* 1995, 6(3), 339) e inhibidores de topoisomerasas (Edelman *et al.* *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1996, 37(5), 385-93) se demostró mediante el uso de ensayos de proliferación tumoral *in vitro*.
- La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede efectuarse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, pueden usarse los siguientes ensayos

#### Ensayos biológicos

Los efectos de los compuestos de la presente invención se examinaron por los siguientes ensayos.

- [Determinación de los valores de  $Cl_{50}$  de los compuestos en el ensayo quinasa de PI3K $\alpha$ ] Compuestos químicos y materiales de ensayo

Los compuestos fosfatidilinositol (PtdIns) y fosfatidilserina (PtdSer) se adquirieron de DOOSAN SERDARY RESEARCH LABORATORIES (Toronto, Canadá). Las formas truncadas recombinantes ( $\Delta N$  1-108) de las subunidades p110 $\alpha$  y p110  $\alpha$  humanas de PI3K con marcas His<sub>6</sub> N-terminales se expresaron en células de insecto 9 de *S. frugiperda*. La PI3K  $\gamma$  recombinante humana (p110  $\gamma$  y PI3K de longitud completa humana fusionada con una marca His<sub>6</sub> por el extremo C-terminal expresada en células de insecto 9 de *S. frugiperda*) se obtuvo de ALEXIS BIOCHEMICALS (N.º 201-055-C010; San Diego, CA). Los compuestos [ $\gamma$ <sup>33</sup>P]ATP y ATP no marcado se adquirieron de AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Buckinghamshire, Reino Unido) y ROCHE DIAGNOSTICS (Mannheim, Alemania), respectivamente. Los cócteles de centelleo y MicroScint PSTM se adquirieron de PACKARD (Meriden, CT). Las placas Maxisorp™ se obtuvieron de NALGE NUNC INTERNATIONAL K.K. (Tokio, Japón). Los demás compuestos químicos no especificados se obtuvieron de WAKO PURE CHEMICALS (Osaka, Japón).

#### *Ensayo de lípido quinasa en fase sólida*

Para evaluar la inhibición de PI3K $\alpha$  por los compuestos, se recubrieron placas Maxisorp™ con 50  $\mu$ l/pocillo de una solución que contenía 50  $\mu$ g/ml PtdIns y 50  $\mu$ g/ml PtdSer disuelto en cloroformo:etanol (3:7). Posteriormente, las placas se secaron al aire por incubación durante al menos 2 horas en una campana de extracción. La reacción se estableció mezclando 25  $\mu$ l/pocillo de solución amortiguadora de ensayo 2x (MOPSO 100 mM/NaOH, NaCl 0,2 M, pH 7,0, MgCl<sub>2</sub> 8 mM, BSA 2 mg/ml (libre de ácidos grasos)) y 7,5 ng/pocillo de PI3K $\alpha$  en la placa recubierta previamente con lípido. Se agregaron compuestos de prueba 10x en DMSO al 2 %. La reacción se comenzó por adición de 20  $\mu$ l/pocillo de mezcla de ATP (ATP 10  $\mu$ M final; 0,05  $\mu$ Ci/pocillo [ $\gamma$ <sup>33</sup>P]ATP). Después de incubar a TA durante 2 horas, la reacción se terminó por adición de 50  $\mu$ l/pocillo de solución de detención (EDTA 50 mM, pH 8,0). Después, la placa se lavó dos veces con solución amortiguadora salina-Tris (TBS, pH 7,4). Se añadió mezcla de centelleo MicroScint PSTM (PACKARD) a razón de 100  $\mu$ l/pocillo y se contó la radioactividad usando un contador de centelleo TopCount™ (PACKARD).

Se calculó el porcentaje de inhibición en cada concentración de compuesto, y los valores  $Cl_{50}$  se determinaron a partir de la curva de inhibición.

Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  promedio menor que 10 nanomolar en el ensayo p110 $\alpha$ : Entradas: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44, 45, 46, 51, 52, 54, 55, 58, 60, 63, 66, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 78, 83, 85, 87, 88, 89, 92, 94, 100, 101 y 103. Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  promedio de entre 10 nanomolar y 100 nanomolar en este ensayo:

Entradas: 14, 15, 17, 21, 25, 26, 41, 43, 47, 49, 50, 53, 56, 57, 61, 62, 93 y 98. Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  promedio mayor que 100 nanomolar en este ensayo: Entradas: 12, 24, 48 y 59.

[Prueba de selectividad en PI3K] Compuestos químicos y materiales de ensayo

5 Una forma recombinante truncada ( $\Delta N$  1-108) de la subunidad p110 $\beta$  de PI3K humana con una marca His<sub>6</sub> N-terminal se expresó en células de insecto 9 de *S. frugiperda*. La PI3K $\gamma$  recombinante humana (p110 $\gamma$  PI3K de longitud completa humana condensada con una marca His<sub>6</sub> por el extremo C-terminal expresada en células del insecto 9 de *S. frugiperda* 9) se obtuvo de ALEXIS BIOCHEMICALS (n.º 201-055-C010; San Diego, CA).

*Determinación de los valores  $Cl_{50}$  de los compuestos en los ensayos quinasa de PI3K $\beta$  y PI3K $\gamma$*

10 Los ensayos quinasa usando p110 $\beta$  recombinante truncada o la p110 $\gamma$  de longitud completa se realizaron de manera similar a la descrita en la parte de [Determinación de los valores de  $Cl_{50}$  de los compuestos en el ensayo quinasa con PI3K $\alpha$ ] excepto que estas isoformas fueron evaluadas usando 7,5 ng y 25,0 ng de proteína/cavidad, respectivamente.

15 Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  promedio menor que 10 nanomolar en el ensayo p110 $\beta$ : Entradas: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44, 45, 46, 51, 52, 54, 55, 58, 60, 63, 66, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 78, 83, 85, 87, 88, 89, 92, 94, 100, 101 y 103. Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  promedio de 10 nanomolar y 100 nanomolar en este ensayo: Entradas: 14, 15, 17, 21, 25, 26, 41, 43, 47, 49, 50, 53, 56, 57, 61, 62, 93 y 98. Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  mayor que 100 nanomolar en este ensayo: Entradas: 12, 24, 48 y 59.

20 [Determinación de los valores  $Cl_{50}$  de los compuestos en ensayos basados en células de actividad PI3K] Compuestos químicos y materiales de ensayo

25 Se adquirieron placas Costar de fondo transparente/lados negros tratadas con colágeno de 96 pocillos de CORNING LIFE SCIENCES (Corning, NY; en N.º 3904). El medio RPMI de Gibco (N.º Cat. 11875), el anticuerpo anti-fosfo-AKT(Ser 473) de Biosource (N.º Cat. 44-621G) y la IGF-1 recombinante (N.º Cat. PHG0074) se adquirieron de INVITROGEN (Carlsbad, CA). El anticuerpo secundario anti-IgG de conejo de burro conjugado con peroxidasa de rábano picante (N.º Cat. NA934V) y el reactivo de quimioluminiscencia ECL (N.º Cat. RPN2209) se adquirieron de AMERSHAM (Buckinghamshire, Reino Unido). La solución de albúmina de suero bovino evaluada en cultivo celular (35 % en DPBS; N.º Cat. A7979) y todos los otros compuestos químicos se adquirieron de SIGMA (St. Louis, MO). El contador Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS se adquirió de PERKIN ELMER 5 (Wellesley, MA)

*Ensayo de fosforilación de AKT inducida por IGF-1*

30 Para evaluar la inhibición por los compuestos de la fosforilación de AKT inducida por la IGF-1, se sembraron células A549 ( $5 \times 10^4$  células/pocillo) en 100  $\mu$ l de albúmina 10 de suero bovino (BSA) 0,1 % en medio RPMI en placas de fondo transparente/costados negros tratadas con colágeno de 96 pocillos y se incubaron durante la noche a 37 °C en un incubador con 5 % de CO<sub>2</sub>. Se añadió solución de compuesto 10x (en BSA al 0,1 % en RPMI) a las placas y se continuó con la incubación a 37 °C durante 1 hora. Todos los pocillos (excepto los controles sin IGF-1) se trataron  
35 después con IGF-1 25 ng/ml durante 10 minutos a 37 °C en un incubador con 5 % de CO<sub>2</sub>. Después de retirar los sobrenadantes y lavar los pocillos con TBS (Tris 50 mM pH 8,0 que contiene NaCl 138 mM y KCl 27 mM), se añadieron 200 ml de formaldehído al 3,7 % en TBS a cada pocillo y la placa se incubó a 4 °C durante 10 minutos. Los sobrenadantes se retiraron de nuevo y se reemplazaron con 50 ml de metanol (-20 °C) y la placa se incubó a 4 °C durante 5 minutos. Después se añadieron 200  $\mu$ l de BSA al 0,1 % en TBS a cada pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante ½ hora. Se retiraron los sobrenadantes y se añadieron 50  $\mu$ l de una solución que comprendía el anticuerpo primario anti-fosfo-AKT(Ser 473) diluido 1:250 en TBS que contenía BSA al 0,1 % BSA a cada pocillo (excepto los pocillos de control/basales). Después, se incubó la placa durante 1½ horas a temperatura ambiente. Se retiraron los sobrenadantes, cada pocillo se lavó 3 veces con 200  $\mu$ l TBS, y se añadieron 100  $\mu$ l de una solución que contenía el anticuerpo secundario anti-IgG de conejo de burro conjugado con HRP diluido 1:100 en TBS-T (TBS que contenía tritón al 0,1 %). Después, las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente.  
45 Después de retirar el anticuerpo secundario, cada pocillo se lavó 6 veces con TBS-T frío, se añadieron 100  $\mu$ l de ECL a cada pocillo, y la placa se colocó en un agitador orbital durante 1 minuto. Después, se leyeron las placas en un contador Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS usando la ventana de luminometría (la detección d luz máxima se mide a 428 nM). Los valores de  $Cl_{50}$  se determinaron a partir de la curva de inhibición.

50 Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  promedio menor que 100 nanomolar en el ensayo con células A549: Entradas: 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 42, 46, 47, 52, 60, 63, 66, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 83, 85, 90, 91, 94, 95, 99, 101 y 103. Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  promedio de entre 100 nanomolar y 1000 nanomolar en este ensayo: Entradas: 1, 4, 5, 9, 30, 34, 36, 40, 41, 45, 51, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 64, 67, 72, 73, 78, 80, 82, 84, 86, 87, 88, 89, 93, 96, 97 y 100. Los siguientes compuestos presentaron un  $Cl_{50}$  promedio mayor que 1000 nanomolar en este ensayo: Entradas: 12, 14, 15, 24, 25,  
55 26, 43, 44, 48, 50, 53, 56, 59, 65, 79, 81, 92 y 98.

**Ratón**

Para evaluar el efecto anti-tumoral *in vivo* de los inhibidores de PI3K, se condujeron estudios de eficacia en ratones atímicos hembra NCr (Taconic, NY). Se cosecharon células de carcinoma humanas de distintos tipos histológicos de cultivos en fase medio-log usando Tripsina-EDTA (Gibco). Se peletearon las células, se lavaron dos veces y se volvieron a suspender en HBSS estéril (solución de sales balanceada de Hank) hasta una concentración final de  $2,5 \times 10^6$  células/ml. Las células se implantaron subcutáneamente (s.c.) en 0,2 ml de volumen ( $5 \times 10^6$  células) en el flanco derecho.

Cuando los tumores alcanzaron un tamaño promedio de ~100-125 mg, los ratones se randomizaron y se inició el tratamiento. Cada grupo experimental consistía de 10 ratones y el volumen de dosificación era de 10 ml/kg de peso corporal. Los compuestos se disolvieron en un vehículo compatible para una administración intravenosa y oral. Para la administración intravenosa, los ratones se colocaron en una lámpara de calor para calentarlos durante 5 minutos, después se dispusieron en un dispositivo de restricción y recibieron una inyección en la vena de la cola con una aguja estéril del calibre 27 de 1,3 cm. En la dosificación oral se emplearon agujas de alimentación estériles descartables (calibre 20 3,8 cm) de Popper and Sons, New Hyde Park, NY. El crecimiento del tumor se midió con calibres electrónicos 2-3 veces por semana y el peso (mg) del tumor se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:  $[\text{longitud (mm)} \times \text{ancho (mm)}^2]/2$ . El porcentaje de inhibición o la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó los días de la medición usando la siguiente fórmula:  $(100 - \text{valor promedio de tumor tratado (T)}/\text{tumor promedio del valor control (C)} \times 100) = \% \text{ T/C}$ . Nota: el control usado en los cálculos es ya sea el "control no tratado" o el "vehículo", cualquiera que proporcione la representación más conservadora de los datos.

**Rata**

Para evaluar el efecto anti-tumoral *in vivo* de los inhibidores de PI3K, se condujeron estudios de eficacia en ratas atímicas hembra HSD (Harlan, ID). Se cosecharon células de carcinoma humanas de distintos tipos histológicos de cultivos en fase medio-log usando Tripsina-EDTA (Gibco). Se peletearon las células, se lavaron dos veces y se volvieron a suspender en HBSS estéril (solución de sales balanceada de Hank) hasta una concentración final de  $2,5 \times 10^6$  células/ml. Las células se implantaron subcutáneamente (s.c.) en 0,2 ml de volumen ( $5 \times 10^6$  células) en el flanco derecho. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño promedio de ~200-400 mg, las ratas se randomizaron y se inició el tratamiento. Cada grupo experimental consistía de 10 ratas desnudas. Los compuestos se disolvieron en un vehículo compatible para una administración intravenosa y oral. Para la administración intravenosa del compuesto, se calentaron las ratas en una lámpara de calentamiento durante 5 minutos, después se colocaron en un dispositivo de restricción y se les aplicaron inyecciones por vía intravenosa en la vena de la cola usando un volumen de dosis en el rango entre 2 ml/kg y 5 ml/kg con una aguja estéril calibre 25. En la dosificación oral se emplean agujas de alimentación estériles descartables (calibre 18/3,08 cm (2 pulgadas)) de Popper and Sons, New Hyde Park, NY. El crecimiento del tumor se midió con calibres electrónicos 2-3 veces por semana y el peso (mg) del tumor se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:  $[\text{longitud (mm)} \times \text{ancho (mm)}^2]/2$ . El porcentaje de inhibición o la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calcula los días de la medición usando la siguiente fórmula:  $(100 - \text{valor promedio de tumor tratado (T)}/\text{tumor promedio del valor control (C)} \times 100) = \% \text{ T/C}$ . Nota: el control usado en los cálculos es ya sea el "control no tratado" o el "vehículo", cualquiera que proporcione la representación más conservadora de los datos.

Se cree que un experto en la materia técnica, usando la información precedente y la información disponible en la técnica, podrá utilizar la presente invención en su extensión completa. Los compuestos descritos en los ejemplos pretenden ser representativos de la invención y se comprenderá que el ámbito de la invención no se limita por el alcance de los ejemplos. Los encabezados de los tópicos indicados previamente se ofrecen a modo de lineamiento cuando se puede encontrar determinada información en la solicitud, pero no pretenden ser la única fuente en la solicitud en la que se pueda consultar información sobre tales tópicos.

**Referencias:**

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

6. Benistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase a (p85a-p110a) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090.
- 5 7. Broderick, D. K.; Di, C.; Parrett, T. J.; Samuels, Y. R.; Cummins, J. M.; McLendon, R. E.; Fults, D. W.; Velculescu, V. E.; Bigner, D. D.; Yan, H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050.
8. Brown, R. A.; Shepherd, P. R. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537.
- 10 9. Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, M. J.; Lin, M. Z.; Juo, P.; Hu, L. S.; Anderson, M. J.; Arden, K. C.; Blenis, J.; Greenberg, M. E. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999, 96, 857-868.
10. Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327.
- 15 11. Campbell, I. G.; Russell, S. E.; Choong, D. Y. H.; Montgomery, K. G.; Ciavarella, M. L.; Hooi, C. S. F.; Cristiano, B. E.; Pearson, R. B.; Phillips, W. A. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681.
12. Cardone, M. H.; Roy, N.; Stennicke, H. R.; Salvesen, G. S.; Franke, T. F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J.C. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998, 282, 1318-1321.
- 20 13. Chen, Y. L.; Law, P.-Y.; Loh, H. H. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 575-589.
14. Ciechomska, I.; Pyrzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. Inhibition of Akt kinase signalling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627.
- 25 15. Cross, D. A. E.; Alessi, D. R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995, 378, 785-9.
16. Cully, M.; You, H.; Levine, A. J.; Mak, T. W. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192.
- 30 17. Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. Functional studies of the PI(3)-kinase signalling pathway employing synthetic and expressed siRNA. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682.
18. del Peso, L.; Gonzalez-Garcia, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997, 278, 687-689.
- 35 19. Diehl, J. A.; Cheng, M.; Roussel, M. F.; Sherr, C. J. Glycogen synthase kinase-3b regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511.
20. Dijkers, P. F.; Medema, R. H.; Lammers, J.-W. J.; Koenderman, L.; Coffey, P. J. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204.
- 40 21. Domin, J.; Waterfield, M. D. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95.
22. Downes, C. P.; Gray, A.; Lucocq, J. M. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268.
23. Figueroa, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A. B. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927.
- 45 24. Fleming, I. N.; Gray, A.; Downes, C. P. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent components. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182.
25. Funaki, M.; Katagiri, H.; Inukai, K.; Kikuchi, M.; Asano, T. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. *Cell. Signal.* 2000, 12, 135-142.
- 50 26. Gallia, G. L.; Rand, V.; Siu, I. M.; Eberhart, C. G.; James, C. D.; Marie, S. K. N.; Oba-Shinjo, S. M.; Carlotti, C. G.; Caballero, O. L.; Simpson, A. J. G.; Brock, M. V.; Massion, P. P.; Carson, B. S., Sr.; Riggins, G. J. PIK3CA

- gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714.
27. Gershtein, E. S.; Shatskaya, V. A.; Ermilova, V. D.; Kushlinsky, N. E.; Krasil'nikov, M. A. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67.
- 5 28. Gottschalk, A. R.; Doan, A.; Nakamura, J. L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D. A. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227.
29. Gupta, A. K.; Cerniglia, G. J.; Mick, R.; Ahmed, M. S.; Bakanauskas, V. J.; Muschel, R. J.; McKenna, W. G. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853.
- 10 30. Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198.
31. Hartmann, C.; Bartels, G.; Gehlhaar, C.; Holtkamp, N.; von Deimling, A. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642.
- 15 32. Hennessy, B. T.; Smith, D. L.; Ram, P. T.; Lu, Y.; Mills, G. B. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004.
33. Hodgkinson, C. P.; Sale, E. M.; Sale, G. J. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359.
- 20 34. Hresko, R. C.; Murata, H.; Mueckler, M. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622.
35. Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435.
- 25 36. Hupp, T. R.; Lane, D. P.; Ball, K. L. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17.
37. Ihle, N. T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M. I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D. J.; Halter, R. J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling. *Mol. Cancer Therap.* 2004, 3, 763-772.
- 30 38. Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567.
39. Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E. G. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479.
- 35 40. Itoh, T.; Takenawa, T. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signalling. *Cell. Signal.* 2002, 14, 733-743.
41. Janssen, J. W. G.; Schleithoff, L.; Bartram, C. R.; Schulz, A. S. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772.
- 40 42. Jimenez, C.; Jones, D. R.; Rodriguez-Viciano, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J. L.; R.-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S. G.; Albar, J. P.; Gaspar, M. L.; Diez, E.; Marcos, M. A. R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753.
- 45 43. Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R. A. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO). *Leukemia* 2002, 16, 894-901.
44. Kang, S.; Bader, A. G.; Vogt, P. K. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, 102, 802-807.
- 50 45. Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P. K. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1289-1294.



46. Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M. D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675.
- 5 47. Kim, A. H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T. F.; Chao, M. V. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901.
48. Kim, D.; Dan, H. C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987.
49. Klippel, A.; Kavanaugh, W. M.; Pot, D.; Williams, L. T. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-44.
- 10 50. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciano, P.; Downward, J.; Parker, P. J. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806.
51. Kops, G. J. P. L.; De Ruiter, N. D.; De Vries-Smits, A. M. M.; Powell, D. R.; Bos, J. L.; Burgering, B. M. T. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature* 1999, 398, 630-634.
- 15 52. Lee, J. T., Jr.; Steelman, L. S.; McCubrey, J. A. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404.
53. Lee, J. W.; Soung, Y. H.; Kim, S. Y.; Lee, H. W.; Park, W. S.; Nam, S. W.; Kim, S. H.; Lee, J. Y.; Yoo, N. J.; Lee, S. H. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480.
- 20 54. Lemmon, M. A. Phosphoinositide recognition domains. *Traffic* 2003, 4, 201-213.
55. Levine, D. A.; Bogomolny, F.; Yee, C. J.; Lash, A.; Barakat, R. R.; Borgen, P. I.; Boyd, J. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878.
56. Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S. I.; Puc, J.; Miliaresis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S. H.; Giovanella, B. C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M. H.; Parsons, R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997, 275, 1943-1947.
- 25 57. Li, V. S. W.; Wong, C. W.; Chan, T. L.; Chan, A. S. W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S. T.; Leung, S. Y. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005, 5, 29.
58. Liao, Y.; Hung, M.-C. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848.
- 30 59. Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J. S.; Heidaran, M. A. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277.
60. Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J. M.; Yang, D.-M.; Yang, W. K.; Shen, C.-Y. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744.
- 35 61. Mayo, L. D.; Dixon, J. E.; Durden, D. L.; Tonks, N. K.; Donner, D. B. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489.
62. Momand, J.; Wu, H.-H.; Dasgupta, G. MDM2 - master regulator of the p53 tumor suppressor protein. *Gene* 2000, 242, 15-29.
- 40 63. Motti, M. L.; De Marco, C.; Califano, D.; Fusco, A.; Viglietto, G. Art-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer. *Cell Cycle* 2004, 3, 1074-1080.
64. Myers, M. P.; Pass, I.; Batty, I. H.; Van Der Kaay, J.; Stolarov, J. P.; Hemmings, B. A.; Wigler, M. H.; Downes, C. P.; Tonks, N. K. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 13513-13518.
- 45 65. Nagata, Y.; Lan, K.-H.; Zhou, X.; Tan, M.; Esteva, F. J.; Sahin, A. A.; Klos, K. S.; Li, P.; Monia, B. P.; Nguyen, N. T.; Hortobagyi, G. N.; Hung, M.-C.; Yu, D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004, 6, 117-127.
66. Naito, A. T.; Akazawa, H.; Takano, H.; Minamino, T.; Nagai, T.; Aburatani, H.; Komuro, I. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling. *Circ. Res.* 2005, 97, 144-151.
- 50

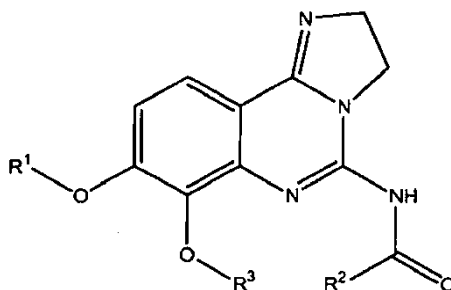
67. Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673.
68. Ogawara, Y.; Kishishita, S.; Obata, T.; Isazawa, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, K.; Masuyama, N.; Gotoh, Y. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 21843-21850.
- 5 69. Olson, J. M.; Hallahan, A. R. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129.
70. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676.
- 10 71. Pastorino, J. G.; Tafani, M.; Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416.
72. Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payrastre, B. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31.
73. Phillips, W. A.; St. Clair, F.; Munday, A. D.; Thomas, R. J. S.; Mitchell, C. A. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors. *Cancer* 1998, 83, 41-47.
- 15 74. Philp, A. J.; Campbell, I. G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S. P.; Whitehead, R. H.; Thomas, R. J. S.; Phillips, W. A. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429.
- 20 75. Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M. M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W. F.; Dodge, J. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-23.
76. Pu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280.
77. Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850-24855.
- 25 78. Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S. A. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129.
79. Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S. A. The phosphatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185-9.
- 30 80. Romashkova, J. A.; Makarov, S. S. Nf-kB is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signalling. *Nature* 1999, 401, 86-90.
81. Saal, L. H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J. S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559.
- 35 82. Samuels, Y.; Diaz, L. A., Jr.; Schmidt-Kittler, O.; Cummins, J. M.; DeLong, L.; Cheong, I.; Rago, C.; Huso, D.L.; Lengauer, C.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell* 2005, 7, 561-573.
83. Samuels, Y.; Ericson, K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82.
- 40 84. Samuels, Y.; Wang, Z.; Bardelli, A.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Yan, H.; Gazdar, A.; Powell, S. M.; Riggins, G. J.; Willson, J. K. V.; Markowitz, S.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers. *Science* 2004, 304, 554.
85. Scheid, M. P.; Marignani, P. A.; Woodgett, J. R. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260.
- 45 86. Schultz, R. M.; Merriman, R. L.; Andis, S. L.; Bonjouklian, R.; Grindey, G. B.; Rutherford, P. G.; Gallegos, A.; Massey, K.; Powis, G. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-9.
87. Segrelles, C.; Moral, M.; Lara, M. F.; Ruiz, S.; Santos, M.; Lexis, H.; Garcia-Escudero, R.; Martinez-Cruz, A. B.; Martinez-Palacio, J.; Hernandez, P.; Ballestin, C.; Paramio, J. M. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation. *Oncogene* 2006, 25, 1174-1185.
- 50

88. Sekimoto, T.; Fukumoto, M.; Yoneda, Y. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip1. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942.
89. Semba, S.; Itoh, N.; Ito, M.; Youssef, E. M.; Harada, M.; Moriya, T.; Kimura, W.; Yamakawa, M. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831.
90. Shayesteh, L.; Lu, Y.; Kuo, W.-L.; Baldocchi, R.; Godfrey, T.; Collins, C.; Pinkel, D.; Powell, B.; Mills, G. B.; Gray, J. W. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat. Genet.* 1999, 21, 99-102.
91. Shekar, S. C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajyothi; Cahill, S. M.; Girvin, M. E.; Backer, J. M. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855.
92. Stahl, J. M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N. R.; Shanmugam, S.; Robertson, G. P. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890.
93. Stambolic, V.; Suzuki, A.; De La Pompa, J. L.; Brothers, G. M.; Mirtsos, C.; Sasaki, T.; Ruland, J.; Penninger, J. M.; Siderovski, D. P.; Mak, T. W. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998, 95, 29-39.
94. Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 449-462.
95. Steck, P. A.; Pershouse, M. A.; Jasser, S. A.; Yung, W. K. A.; Lin, H.; Ligon, A. H.; Langford, L. A.; Baumgard, M. L.; Hattier, T.; Davis, T.; Frye, C.; Hu, R.; Swedlund, B.; Teng, D. H. F.; Tavtigian, S. V. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat. Genet.* 1997, 15, 356-362.
96. Stein, R. C.; Waterfield, M. D. PI3-kinase inhibition: a target for drug development? *Mol. Med. Today* 2000, 6, 347-358.
97. Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365.
98. Su, J. D.; Mayo, L. D.; Donner, D. B.; Burden, D. L. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment. *Cancer Res.* 2003, 63, 3585-3592.
99. Tanaka, M.; Grossman, H. B. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin. *Gene Ther.* 2003, 10, 1636-1642.
100. Tang, E. D.; Nunez, G.; Barr, F. G.; Guan, K.-L. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 16741-16746.
101. Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N. M.; Cowser, L. M.; Moodie, S.; Stokoe, D. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871.
102. Toker, A. Phosphoinositides and signal transduction. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779.
103. Traer, C. J.; Foster, F. M.; Abraham, S. M.; Fry, M. J. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies? *Bull. Cancer (Paris)*. 2006, 93, E53-8.
104. Vanhaesebroeck, B.; Leever, S. J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P. C.; Woscholski, R.; Parker, P. J.; Waterfield, M. D. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602.
105. Vanhaesebroeck, B.; Waterfield, M. D. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254.
106. Vivanco, I.; Sawyers, C. L. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501.
107. Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas. *Hum. Mutat.* 2005, 25, 322.
108. West, K. A.; Castillo, S. S.; Dennis, P. A. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance. *Drug Resist. Update.* 2002, 5, 234-48.

109. Whyte, D. B.; Holbeck, S. L. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI- 60 cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475.
110. Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145.
- 5 111. Workman, P. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396.
112. Wu, G.; Xing, M.; Mambo, E.; Huang, X.; Liu, J.; Guo, Z.; Chatterjee, A.; Goldenberg, D.; Gollin, S. M.; Sukumar, S.; Trink, B.; Sidransky, D. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616.
- 10 113. Wymann, M. P.; Sozzani, S.; Altruda, F.; Mantovani, A.; Hirsch, E. Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000, 21,260-264.
114. Yap, D. B.; Hsieh, J. K.; Lu, X. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-302.
- 15 115. Yuan, Z.-q.; Feldman, R. I.; Sussman, G. E.; Coppola, D.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440.
116. Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004 23, 786-794.
- 20 117. Zhao, J. J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O. V.; Mikami, A.; Roberts, T. M. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 16296-300.
118. Zhou, B. P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.-H.; Hung, M.-C. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. *Nat. Cell Biol.* 2001,3, 245-252.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

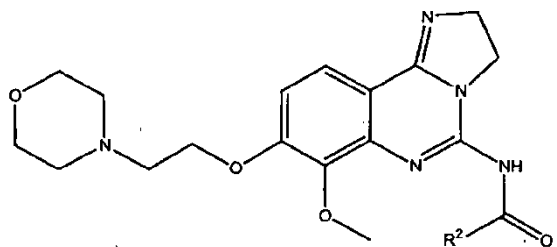


o una sal, solvato hidrato o estereoisómero del mismo, en la que:

- 5  $R^1$  es  $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ ;  
 $R^2$  es un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$ ;  
 $R^3$  es alquilo o cicloalquilo;  
 $R^4$  es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi y  $R^5$  y  $R^{5'}$  pueden ser iguales o diferentes y son independientemente, hidrógeno,  
 10 alquilo, cicloalquilalquilo, o alcoxilalquilo o  $R^5$  y  $R^{5'}$  pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están  
 unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3-7 miembros que contiene opcionalmente al  
 menos un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar  
 opcionalmente sustituido con 1 o más grupos  $R^6$ , o  $R^4$  y  $R^5$  pueden tomarse junto con los átomos a los que están  
 unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1  
 15 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o más grupos  
 $R^6$ ;  
 en cada aparición de  $R^6$  puede ser igual o diferente y es independientemente halógeno, alquilo, alqueno,  
 alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico,  
 heterocicilalquilo, alquil- $OR^7$ , alquil- $SR^7$ , alquil- $N(R^7)(R^{7'})$ , alquil- $COR^7$ , -CN, - $COOR^7$ , - $CON(R^7)(R^{7'})$ , - $OR^7$ , - $SR^7$ , -  
 20  $N(R^7)(R^{7'})$  o - $NR^7COR^7$  cada uno de los cuales estar sustituido con 1 o más grupos  $R^8$ ;  
 en cada aparición de  $R^6$  puede ser igual o diferente y es independientemente alquilo, cicloalquilalquilo o alquil-  
 $OR^7$ ;  
 en cada aparición de  $R^7$  y  $R^{7'}$  pueden ser iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo,  
 alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico,  
 heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;  
 25 en cada aparición de  $R^8$  es independientemente nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino, alquilo,  
 alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo  
 heterocíclico, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;  
 $n$  es un número entero de 1-4 y  $m$  es un número entero de 0-4 con la condición de que cuando  $R^4$  y  $R^5$  se toman  
 30 junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo que contiene nitrógeno de 5-6 miembros,  $n + m$   
 $\leq 4$ .
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente  
 sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$ .
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  y  $R^{5'}$  son independientemente alquilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  y  $R^{5'}$  se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están  
 35 unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6 miembros que contiene al menos un  
 heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido  
 con 1 o más grupos  $R^6$ .
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^4$  es hidroxilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^4$  y  $R^5$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para  
 40 formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos  
 de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más  $R^6$ .
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es metilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol, tiazol,  
 furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^6$ .

9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

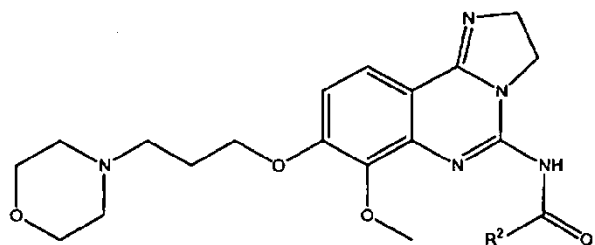
10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



5 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

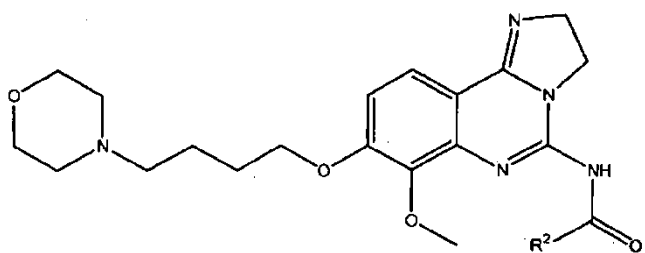
13. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



10 14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

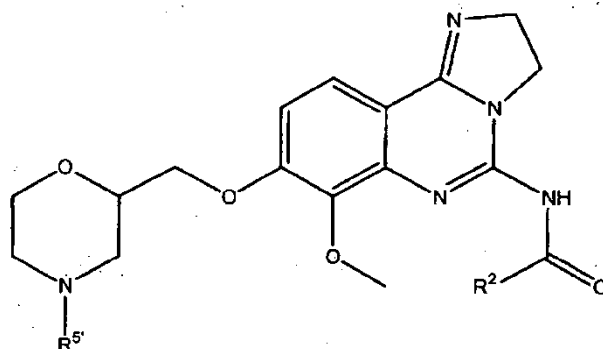
15 16. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

20 18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

19. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

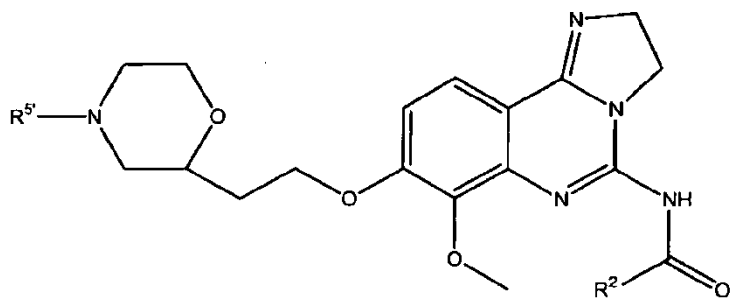


20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

22. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R<sup>5</sup> es alquilo.

23. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



24. El compuesto de la reivindicación 23, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en el que R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirol, oxazol o tiazol, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

26. El compuesto de la reivindicación 23, en el que R<sup>5</sup> es alquilo.

27. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, a saber:

- 15 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;  
 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida ;  
 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 20 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-propilpirimidin-5-carboxamida;  
 25 N-[8-[2-(4-etilmorfolin-2-il)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;  
 N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 1-óxido de N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 30 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2-pirrolidin-1-iletil)nicotinamida;  
 6-(ciclopentilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;

N-[7-metoxi-8-[3-(3-metilmorfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(8-[3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-[2-[4-(ciclobutilmetil)morfolin-2-il]etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 5 N-(7-metoxi-8-[2-[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-[8-[(4-etilmorfolin-2-il)metoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[[4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-4-carboxamida;  
 10 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-4-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;  
 rel-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidin-5-  
 carboxamida;  
 rel-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-6-  
 15 metilnicotinamida;  
 rel-6-acetamido-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;  
 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metilnicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metilpirimidin-5-  
 20 carboxamida;  
 6-amino-5-bromo-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(morfolin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-(8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 25 il)pirimidin-5-carboxamida;  
 2-amino-N-(8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1,3-tiazol-5-  
 carboxamida;  
 rel-2-amino-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il)pirimidin-5-carboxamida;  
 30 rel-6-amino-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il)nicotinamida;  
 2-[(2-hidroxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-  
 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-metoxipropil)amino]pirimidin-  
 35 5-carboxamida;  
 2-amino-N-(8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidin-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-morfolin-4-  
 ilpropil)amino]pirimidin-5-carboxamida;  
 2-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-  
 40 carboxamida;  
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]pirimidin-5-carboxamida;  
 6-amino-N-(8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-  
 45 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-  
 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-  
 carboxamida;  
 50 clorhidrato de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-piperazin-1-  
 ilnicotinamida;  
 hidrato clorhidrato de 6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-  
 c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 clorhidrato de 6-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-  
 55 c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[(4-fluorobencil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida;  
 6-[(2-furilmetil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 60 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-morfolin-4-ilnicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-[3-(metilamino)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida;  
 65 6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida



- 5 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(trifluorometil)nicotinamida;  
6-(isobutirilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[[ (metilamino)carbonil]amino]-  
1,3-tiazol-4-carboxamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-[[ (metilamino)carbonil]amino]  
nicotinamida;  
10 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-  
carboxamida;  
N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-  
carboxamida;  
15 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;  
6-[[ (isopropilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-pirrolidin-1-ilnicotinamida;  
6-(dimetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
20 N-[7-metoxi-8-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(2-pirrolidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(2-piperidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
6-[[ (etilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
il]nicotinamida;  
25 6-fluoro-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida;  
2-(etilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-4-  
carboxamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirazin-2-carboxamida;  
30 N-[8-(2-aminoetoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;  
N-[8-[3-(dietilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[8-[2-(diisopropilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
35 N-[8-[2-(dietilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)pirimidin-5-  
carboxamida;  
40 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida;  
trifluoroacetato de N-[8-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-2-carboxamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-  
carboxamida;  
45 2-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-3-furamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-3-carboxamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;  
6-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
50 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;  
6-(acetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos.

28. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, a saber:

- 55 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;  
5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-  
carboxamida;  
60 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
6-[[ (isopropilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
il]nicotinamida;  
N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-

- carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletóxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;
- 5 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidin-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida;
- 10 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos.
29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 en la que el compuesto está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 que comprende adicionalmente al menos un compuesto activo adicional.
32. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en la que el compuesto activo adicional es un agente anti-hiperproliferativo, anti-inflamatorio, analgésico, inmunoregulador, diurético, anti-aritmico, anti-hipercolesterolémico, anti-diabético, anti-dislipidémico, anti-diabético o antiviral.
- 20 33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en la que el compuesto activo adicional es butirato de sodio, trastumazab, gefitinib, 17-AAG, secretina, ácido alendrónico, alitretinoína, alopurinol, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabin, trióxido de arsénico, 5-azacitidina, azatioprina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, bortezomib, busulfan, calcitonin, capecitabina, carboplatin, celmoleucina, clorambucilo, cisplatin, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, denileucina difitox, dietilstilbestrol, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, epirubicina, epoetin alfa, eptaplatin, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, ácido etidróico, etopósido, fadrozol, filgrastim, finasterida, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracil (5-FU), fluoximasterona, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, granisetron HCl, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfomida, interferón beta, interleucina-2, irinotecan, sulfato de lentinan, letrozol, levamisol, sal cálcica del ácido levofolinico, lomustina, lonidamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nedaplatin, nilutamida, octreotida, ondansetron HCl, oxaliplatin, paclitaxel, pegaspargasa, pentostatina, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina porfimer de sodio, prednimustina, prednisolono, prednisona, procarbazona, raltitrexed, rhenium-186 etidronato, rituximab, romurtida, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, ácido esparfósico, streptozocin, cloruro de strontium-89, tamoxifen, tamsulosin, temozolomida, teniposida, propionato de testosterona, tioguanina, tiotepa, ácido tiludróico, topotecan, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoín, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelin, pamoato de triptorelin, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, zinostatin stimalamer, acolibifeno, aminopterín, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), cetuximab, acetato de ciproterona, decitabina, dutasterida, eflornitina, exatecan, fenretinida, diclorhidrato de histamina, ácido ibandrónico, interferón gamma, ixabepilone, hemocianina de lapa americana, lanreotida, lasofoxifeno, lonafarnib, minodronato, nafarelin, nemorubicina, oblimersen, quazepam, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinónico, satraplatin, seocalcitol, timosin alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, toremifeno, valspodar, vapreotida, vatalanib, verteporfin, vinflunina, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.
- 45 34. Una composición farmacéutica envasada que comprende un recipiente, la composición farmacéutica de la reivindicación 29 e instrucciones para usar la composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección en un mamífero.
35. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en la inhibición de la fosfotidilinositol-3-quinasa en las células.
- 50 36. Un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por inhibición de fosfotidilinositol-3-quinasa en un mamífero.
37. El compuesto de la reivindicación 36, en el que en dicho uso del mismo, el trastorno mediado por la fosfotidilinositol-3-quinasa es un trastorno angiogénico, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, un trastorno cardiovascular, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno metabólico, un trastorno nociceptivo, un trastorno oftálmico, un trastorno pulmonar o un trastorno renal.
- 55 38. El compuesto de la reivindicación 37, en el que en dicho uso del mismo, el trastorno cardiovascular es trombosis, hipertensión pulmonar, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis o insuficiencia cardíaca.

39. El compuesto de la reivindicación 37, en el que en dicho uso del mismo, el trastorno inflamatorio es COPD.
40. El compuesto de la reivindicación 37, en el que en dicho uso del mismo, el trastorno angiogénico es retinopatía diabética, oclusión de la vena retinal isquémica, retinopatía del prematuro, degeneración macular, glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasia retrolental, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoidea, restenosis, restenosis *in-stent* o restenosis de un injerto vascular.
- 5
41. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
42. El compuesto de la reivindicación 41, en el que en dicho uso del mismo, el trastorno hiperproliferativo es cáncer.
43. El compuesto de la reivindicación 42, en el que en dicho uso del mismo, el cáncer es un cáncer de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, de hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides o una metástasis distante de un tumor sólido.
- 10
44. El compuesto de la reivindicación 42 en el que en dicho uso del mismo, el cáncer es un linfoma, sarcoma, o leucemia.
45. El compuesto de la reivindicación 43, en el que en dicho uso del mismo, dicho cáncer del tracto digestivo es cáncer colorrectal.
- 15
46. El compuesto de la reivindicación 43, en el que en dicho uso del mismo, dicho cáncer del tracto respiratorio es carcinoma de pulmón no de célula pequeña.
47. El compuesto de la reivindicación 44, en el que en dicho uso del mismo, dicho linfoma es linfoma no de Hodgkin.