

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 186**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013** **E 13700139 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2802586**

54 Título: **Imidazopirazinas sustituidas como inhibidores de la quinasa Akt**

30 Prioridad:

**10.01.2012 EP 12150558**

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

**31.10.2016**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(50.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE y  
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**BÄRFACKER, LARS;  
SCOTT, WILLIAM;  
HÄGEBARTH, ANDREA;  
INCE, STUART;  
REHWINKEL, HARTMUT;  
POLITZ, OLIVER;  
NEUHAUS, ROLAND y  
BÖMER, ULF**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 588 186 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**

Imidazopirazinas sustituidas como inhibidores de la quinasa Akt

**Campo de aplicación de la invención**

La invención se refiere a compuestos de imidazopirazinas sustituidas, a un procedimiento para su producción y a su uso.

**Antecedentes técnicos conocidos**

El cáncer es la segunda causa más frecuente de mortalidad en Estados Unidos, provocando 450.000 muertes anuales. Aunque se han realizado progresos sustanciales en la identificación de algunas de las probables causas ambientales y hereditarias del cáncer, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales dirigidas contra el cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe la necesidad de procedimientos terapéuticos de tratamiento de enfermedades asociadas con el crecimiento/la proliferación mal regulados.

El cáncer es una enfermedad compleja que surge tras un proceso de selección de las células con capacidades funcionales adquiridas como supervivencia/resistencia potenciada hacia a la apoptosis y un potencial de proliferación ilimitado. Por lo tanto, se prefiere desarrollar fármacos para la terapia contra el cáncer dirigidos a distintas características de tumores establecidos.

Una vía que ha demostrado mediar las señales de supervivencia importantes para las células de mamífero comprende tirosina quinasas receptoras como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2/3 (HER2/3) o el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R). Tras la activación de los mismos por ligandos, estos receptores activan la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (Pi3K)/Akt. La vía de la proteína quinasa fosfatidilinositol-3-quinasa (Pi3K)/Akt es fundamental para el control del crecimiento, de la proliferación y de la supervivencia celulares, conduciendo la progresión de los tumores. Por lo tanto, dentro de la clase de las quinasas de señalización específicas de serina-treonina, la Akt (proteína quinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKB $\alpha$ ), Akt2 (PKB $\beta$ ) y Akt3 (PKB $\gamma$ ) es de gran interés para la intervención terapéutica. La Akt se activa principalmente de un modo dependiente de la Pi3-quinasa, y la activación se regula mediante el supresor tumoral PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que funciona esencialmente como el antagonista funcional de Pi3K.

La vía de Pi3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo, transcripción, traducción, crecimiento y supervivencia), y está implicada en enfermedades humanas que incluyen la diabetes y el cáncer. La vía está frecuentemente sobreactivada en un amplio intervalo de entidades tumorales como carcinomas de mama y de próstata. La regulación positiva se puede deber a la sobreexpresión o a la activación constitutiva de las tirosina quinasas receptoras (por ejemplo, EGFR, HER2/3), que se encuentran corriente arriba de la vía y que están implicadas en su activación directa, o mutantes de ganancia o de pérdida de función de algunos de los componentes, como la pérdida de PTEN. La vía se selecciona como diana por alteraciones genómicas que incluyen la mutación, la amplificación y el reordenamiento más frecuentemente que cualquier otra vía del cáncer humano, con la posible excepción de las vías de la p53 y del retinoblastoma. Las alteraciones de la vía de Pi3K/Akt desencadenan una cascada de sucesos biológicos que conducen a la progresión, supervivencia, angiogénesis y metástasis tumoral.

La activación de las quinasas Akt potencia una mayor captación de nutrientes, convirtiendo a las células en un metabolismo dependiente de la glucosa que redirige precursores de lípidos y aminoácidos a procesos anabólicos que contribuyen al crecimiento y a la proliferación celulares. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivada conduce a tumores malignos que presentan una conversión metabólica en glicólisis aeróbica (el efecto Warburg). A ese respecto, la vía de Pi3K/Akt se describe como fundamental para la supervivencia a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como el agotamiento de la glucosa o la hipoxia.

Un aspecto adicional de la vía de Pi3K/Akt activada es el de proteger células de la muerte celular programada ("apoptosis") y, por tanto, se considera que transduce una señal de supervivencia. Actuando como modulador de la señalización antiapoptótica en células tumorales, la vía de Pi3K/Akt, la propia Akt en particular, es una diana para la terapia contra el cáncer. La Akt activada fosforila y regula varias dianas, por ejemplo, BAD, GSK3 o FKHRL1, que afectan a diferentes vías de señalización como la supervivencia celular, la síntesis de proteínas o el movimiento celular. Esta vía de Pi3K/Akt también desempeña una parte importante en la resistencia de las células tumorales a las terapias contra el cáncer convencionales. Así pues, el bloqueo de la vía de Pi3K/Akt podría inhibir simultáneamente la proliferación de células tumorales (por ejemplo, mediante la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizarlas frente a agentes proapoptóticos.

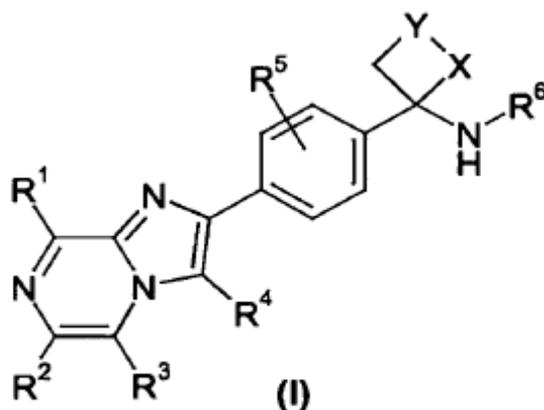
La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente células tumorales a estímulos apoptóticos como Trail, camptotecina y doxorubicina. Dependiendo de los antecedentes genéticos/factores moleculares de los tumores, los inhibidores de Akt también podrían inducir la muerte celular apoptótica en monoterapia.

Gracias al documento WO 2008/070016, se conocen inhibidores de Akt tricíclicos que supuestamente son inhibidores inespecíficos de la quinasa Akt. No se desvelan datos sobre ningún compuesto específico. Se desvelan diferentes inhibidores de Akt, por ejemplo, en el documento WO 2009/021990, WO2010088177, WO2010104705, WO2010114780, WO2011033265, WO2011055115. Gracias al documento WO 2007/096764, se conocen derivados de heteroarilo bicíclicos que incluyen, en general, imidazo[1,2-a]pirazinas como moduladores del receptor de cannabinoides. En su publicación, Y. Li y col (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 834-836 y referencias citadas en dicho documento) detallan la dificultad para encontrar inhibidores óptimos de Akt. La posible aplicación de los inhibidores de Akt en múltiples entornos patológicos tales como, por ejemplo, el cáncer, hace muy deseable contara con nuevos inhibidores de Akt.

## 10 Descripción de la invención

Una solución al problema anterior consiste en proporcionar mejores inhibidores de Akt, mediante los cuales los compuestos actuales tengan un mejor perfil farmacocinético. Se ha descubierto ahora que los nuevos compuestos de imidazopirazinas sustituidas, que se describen con detalle más adelante, son inhibidores de Akt con un mejor perfil farmacocinético.

15 De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo

20 un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, (=O), -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, heteroarilo, pudiendo estar dicho sustituyente opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>,

25 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, C(O)OR<sup>9</sup>, CO(NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>) o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NH-(alquilen C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>),

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, ciano,

30 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,

X es -CH<sub>2</sub>-,

Y es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-,

35 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, es hidrógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halógeno, hidroxilo, mono- o di-(alquilamino C<sub>1-4</sub>), alcoxi C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, también pueden formar un anillo heterocíclico C<sub>3-6</sub> saturado o insaturado,

40 que está opcionalmente sustituido con (=O),

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido del mismo modo o de modo diferente una o más veces con

halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho *N*-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CO)OR<sup>9</sup>, (CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, ciano,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 10 R<sup>6</sup> es hidrógeno,  
 X es -CH<sub>2</sub>-,  
 Y es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-,  
 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, es hidrógeno, hidroxilo o  
 un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o  
 15 más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halógeno, hidroxilo, mono-  
 o di-(alquilamino C<sub>1-4</sub>), alcoxi C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, también pueden formar un anillo heterocíclico C<sub>3-6</sub>  
 saturado o insaturado,  
 que está opcionalmente sustituido con (=O),  
 20 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o

o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho *N*-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

- 25 R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CO)OR<sup>9</sup>, (CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> es fenilo,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno,  
 30 X es -CH<sub>2</sub>-,  
 Y es -CH<sub>2</sub>-,  
 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho *N*-óxido,  
 35 tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

- R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>,  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)O(alquilo C<sub>1-3</sub>), (CO)NH<sub>2</sub>,  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
 40 R<sup>4</sup> es fenilo,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno,  
 X es -CH<sub>2</sub>-,  
 Y es -CH<sub>2</sub>-  
 45 o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho *N*-óxido,  
 tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en:

- 50 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-ol,  
 1-[4-(6,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,  
 1-[4-(6-bromo-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,  
 1-[4-(6-etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,  
 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxilato de etilo,  
 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxamida,  
 55 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxilato de metilo,  
 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxamida.

Otro aspecto de la invención un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero del compuesto de fórmula (I) según lo especificado en la tabla anterior, o una sal de dicho *N*-óxido, tautómero o estereoisómero de estos compuestos.

5 Un aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) según lo descrito en los ejemplos caracterizados por sus nombres del título según lo reivindicado en la reivindicación 5 y sus estructuras, así como las subcombinaciones de todos los residuos desvelados específicamente en los compuestos de los ejemplos.

Un aspecto de la presente invención son los compuestos desvelados en los ejemplos, así como los productos intermedios como los usados en su síntesis.

10 Otro aspecto de la invención es el producto intermedio III, en el que todos los residuos son como se definen en las reivindicaciones 1-4, así como bajo el Esquema de reacción I.

Si las realizaciones de la invención desveladas en el presente documento se refieren a compuestos de fórmula (I), se entiende que dichas realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (I) desvelados en las reivindicaciones y en los ejemplos.

15 Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi.

20 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente, alquilo C<sub>1-3</sub>, en la que dicho alquilo no está sustituido.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CO)OR<sup>9</sup>, (CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

25 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)O(alquilo C<sub>1-3</sub>), (CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)O(alquilo C<sub>1-3</sub>), (CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)O(alquilo C<sub>1-3</sub>), (CO)NH<sub>2</sub>.

30 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente alquilo C<sub>1-3</sub>, más específicamente metilo o etilo, en la que dicho alquilo no está sustituido.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, bromo, metilo, etilo, -C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

35 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es fenilo no sustituido.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> no sustituido.

40 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> es hidrógeno

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, especialmente metilo o etilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> es hidrógeno.

45 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que X es -CH<sub>2</sub>-.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que Y es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ .

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que Y es  $-\text{CH}_2-$ .

En una realización adicional de los aspectos anteriormente mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $\text{R}^6$  es hidrógeno y  $\text{R}^5$  es hidrógeno.

5 En otra realización adicional de los aspectos anteriormente mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  son hidrógeno, y  $\text{R}^4$  es un anillo fenilo no sustituido.

En una realización adicional de los aspectos anteriormente mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $\text{R}^5$  es hidrógeno y  $\text{R}^4$  es fenilo.

10 En una realización adicional de los aspectos anteriormente mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que, entre  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , al menos uno no es hidrógeno.

En otra realización de los aspectos anteriormente mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que tanto  $\text{R}^1$  como  $\text{R}^2$  no son hidrógeno.

15 Otra realización de la invención son los compuestos de las reivindicaciones como se desvelan en el apartado de reivindicaciones, estando las definiciones limitadas a las definiciones preferidas o más preferidas desveladas a continuación o los residuos desvelados específicamente de los compuestos ilustrados y las subcombinaciones de los mismos.

### Definiciones

20 A menos que se defina lo contrario en las reivindicaciones, los constituyentes que se definen a continuación pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, halógeno, ciano, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ , ciano,  $(=\text{O})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ . Un constituyente de alquilo que está sustituido más veces con halógeno también incluye una fracción de alquilo completamente halogenada tal como, por ejemplo,  $\text{CF}_3$ .

25 En caso de que un componente se componga de más de una parte, por ejemplo,  $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})\text{-cicloalquilo } \text{C}_{3-7}$ , la posición de un posible sustituyente puede estar en cualquiera de estas partes, en cualquier posición adecuada. Un guión al comienzo del constituyente marca el punto de unión con el resto de la molécula. Si un anillo está sustituido, el sustituyente puede estar en cualquier posición adecuada del anillo, también en un átomo de nitrógeno del anillo.

La expresión "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

30 Si se hace referencia a "como se ha mencionado anteriormente" o "mencionado anteriormente" dentro de la descripción, se hace referencia a cualquiera de las divulgaciones realizadas dentro de la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas anteriores.

"Adecuado/a", en el sentido de la invención, significa químicamente posible de realizarse mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia.

35 "Alquilo  $\text{C}_{1-6}$ " es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, preferentemente, de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ), más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ). Otros constituyentes alquilo mencionados en el presente documento que tienen otro número de átomos de carbono se definirán como se ha mencionado anteriormente, teniendo en cuenta la longitud diferente de su cadena. Las partes de los constituyentes que contienen una cadena de alquilo como fracción puente entre dos partes diferentes del constituyente, lo que normalmente se denomina fracción "alquileo", se definen de acuerdo con la definición de alquilo anterior, incluyendo la longitud preferida de la cadena, por ejemplo, metileno, etileno, *n*-propileno, *iso*-propileno, *n*-butileno, isobutileno, *terc*-butileno.

45 Los radicales "mono- o di-alquilamino  $\text{C}_{1-4}$ " contienen además del átomo de nitrógeno, independientemente, uno o dos de los radicales alquilo  $\text{C}_{1-4}$  mencionados anteriormente. Algunos ejemplos son el radical metilamino, el radical etilamino, el radical isopropilamino, el radical dimetilamino, el radical dietilamino y el radical diisopropilamino.

"Halógeno", dentro del significado de la presente invención, es yodo, bromo, cloro o flúor; preferentemente, "halógeno" dentro del significado de la presente invención es cloro o flúor, en el caso de que  $\text{R}^2$  es bromo, si se necesitara un átomo de halógeno como grupo saliente en la síntesis, se prefieren yodo o bromo.

50 "Haloalquilo  $\text{C}_{1-4}$ " es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el que al menos un hidrógeno está sustituido con un átomo de halógeno. Los ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  parcial o completamente fluorado, se consideran los siguientes grupos parcial o completamente

fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo y pentafluoroetilo, prefiriéndose fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> parcial o completamente fluorados están englobados por el término haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

5 "Alcoxi C<sub>1-6</sub>" representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales hexoxi, pentoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, prefiriéndose metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

10 "Cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferentemente ciclopropilo.

15 "Heterociclilo C<sub>3-7</sub>" o "heterociclilo" representa un radical heterocíclico no aromático, mono- o policíclico, preferentemente mono- o bicíclico, más preferentemente monocíclico, que contiene de 4 a 10, preferentemente de 4 a 7, átomos por anillo, y hasta 3, preferentemente hasta 2, heteroátomos y/o grupos hetero de la serie que consiste en N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Los radicales heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados y, a excepción de que se indique lo contrario, pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, flúor o (=O), en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar además opcionalmente sustituido con hidroxilo y el átomo de oxígeno del doble enlace conduce a un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono del anillo heterociclilo en cualquier posición adecuada. Los radicales heterocíclicos particularmente preferidos son los radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros que tienen hasta dos heteroátomos de la serie que consiste en O, N y S. Caben mencionar los siguientes a modo de ejemplo y por preferencia: oxetanilo, tetrahidrofuranilo, azetidino, 3-hidroxiacetidinilo, 3-fluoroacetidinilo, 3,3-difluoroacetidinilo, pirrolidinilo, 3-hidroxi-3-pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 3-hidroxi-3-piperidinilo, 4-hidroxi-4-piperidinilo, 3-fluoro-3-piperidinilo, 3,3-difluoro-3-piperidinilo, 4-fluoro-4-piperidinilo, 4,4-difluoro-4-piperidinilo, piperazinilo, *N*-metilpiperazinilo, *N*-(2-hidroxi-etil)-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, homopiperazinilo, *N*-metil-homopiperazinilo.

20 El grupo NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> incluye, por ejemplo, NH<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, prefiriéndose NH<sub>2</sub>. En el caso de -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cuando R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico C<sub>3-6</sub> saturado o insaturado, la expresión "anillo heterocíclico C<sub>3-6</sub>" incluye todos los anillos heterocíclicos no arílicos saturados o insaturados que contienen de 4 a 7 átomos en el anillo y que tienen 1 o 2 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. El anillo heterocíclico C<sub>3-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, flúor u (=O) - un átomo de oxígeno que está conectado a través de un doble enlace a un átomo de carbono del anillo, formando así un grupo carbonilo que puede colocarse además del átomo de nitrógeno, dando lugar a una fracción lactama o, en cualquier otro átomo de carbono del anillo, pudiendo estar el alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido además con hidroxilo. Los ejemplos preferidos son acetidina, 3-hidroxiacetidina, 3-fluoroacetidina, 3,3-difluoroacetidina, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 3-hidroxi-3-pirrolidina, piperidina, 3-hidroxi-3-piperidina, 4-hidroxi-4-piperidina, 3-fluoro-3-piperidina, 3,3-difluoro-3-piperidina, 4-fluoro-4-piperidina, 4,4-difluoro-4-piperidina, 1*H*-piridin-2-ona, piperazina, *N*-metil-piperazina, *N*-(2-hidroxi-etil)-piperazina, morfolina.

30 "Ariilo" representa un radical carbocíclico aromático mono- o bicíclico que tiene, por regla general, de 6 a 10 átomos de carbono; a modo de ejemplo fenilo o naftilo. Se prefiere fenilo. La fracción ariilo puede estar sustituida una o más veces, de manera idéntica o diferente, con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>9</sup>, -NHC(O)OR<sup>10</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>. En una realización de la invención, si la fracción fenilo fuera un sustituyente, no estaría sustituido o solo estaría sustituido una vez.

45 El término "heteroarilo" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros monocíclico, que comprende, sin limitación, los radicales heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como los radicales heteroarilo de 6 miembros piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, así como los sistemas de anillos condensados tales como, por ejemplo, ftalidil-, tioftalidil-, indolil-, isoindolil-, dihidroindolil-, dihidroisoindolil-, indazolil-, benzotiazolil-, benzofuranil-, bencimidazolil-, benzoxazinonil-, chinolinil-, isochinolinil-, chinazolinil-, chinoxalinil-, cinnolinil-, ftalazinil-, 1,7- o 1,8-naftiridinil-cumarinil-, isocumarinil-, indolizininil-, isobenzofuranil-, azaindolil-, azaisindolil-, furanopiridil-, furanopirimidinil-, furanopirazinil-, furanopiridinil-, siendo el sistema de anillos condensados preferido indazolilo. Los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferidos son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros más preferidos son furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.

El grupo NH(CO)R<sup>10</sup> incluye, por ejemplo, NH(CO)CH<sub>3</sub>, NH(CO)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH(CO)C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, NH(CO)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

El grupo NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> incluye, por ejemplo, NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

El grupo  $C(O)NR^7R^8$  incluye, por ejemplo,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $C(O)N(CH_3)_2$ ,  $C(O)N(H)CH_2CH_3$ ,  $C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$  o  $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ . En el caso de  $-NR^7R^8$ , cuando  $R^7$  y  $R^8$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_{3-6}$ , la expresión "anillo heterocíclico  $C_{3-6}$ " se ha definido anteriormente.

- 5 El grupo  $C(O)OR^9$  incluye, por ejemplo,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)OC_2H_5$ ,  $C(O)C_3H_7C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $C(O)OC_4H_9$ ,  $C(O)OC_5H_{11}$ ,  $C(O)OC_6H_{13}$ ; para  $C(O)O$ (alquilo  $C_{1-6}$ ), la parte alquilo puede ser lineal o ramificada.

En general y a menos que se indique lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo, los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algún ejemplo ilustrativo no limitante, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se indica en el presente documento, pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, una o más veces, independientemente entre sí, en cualquier posición. Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

En caso de  $R^1$  o  $R^2$ , se entiende que los grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , pueden estar opcionalmente sustituidos, una o varias veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-NR^7R^8$ , ciano,  $(=O)$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-NHC(O)R^{10}$ ,  $-NHS(O)_2R^{10}$ , heteroarilo, y en el sentido de la invención, se prefiere que los grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  no estén sustituidos.

Los grupos heteroarílicos, heteroarilénicos o heterocíclicos mencionados en el presente documento pueden estar sustituidos con sus sustituyentes o grupos moleculares precursores dados, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible, tal como, por ejemplo, en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del anillo sustituible. De forma análoga, se entiende que es posible que cualquier grupo heteroarilo o heterocíclico se una al resto de la molécula mediante cualquier átomo adecuado si es químicamente adecuado. A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias insatisfechas mencionado en el presente documento tiene el/los átomo/s de hidrógeno para satisfacer las valencias. A menos que se indique lo contrario, los anillos que contienen átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino ( $-N=$ ) cuaternizables pueden no estar preferentemente cuaternizados en estos átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino por los sustituyentes o grupos moleculares precursores mencionados.

En el contexto de las propiedades de los compuestos de la presente invención, la expresión "perfil farmacocinético" significa un único parámetro o una combinación de los mismos, incluyendo la permeabilidad, la biodisponibilidad, la exposición y parámetros farmacodinámicos tales como la duración o la magnitud de efecto farmacológico, medidos en un experimento adecuado. Los compuestos con mejores perfiles farmacocinéticos, por ejemplo, se pueden usar a dosis más bajas para lograr el mismo efecto, pueden alcanzar una mayor duración de la acción o se puede obtener una combinación de ambos efectos.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, y las sales con bases, farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, y las sales con bases, farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia.

Un aspecto de la invención son sales de los compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di- y tri-carboxílicos.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero sin limitación, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.

Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente derivadas de  $NH_3$  o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, *N*-metilpiperidina y sales de guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, solubles en agua.

De acuerdo con el experto en la materia, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo, cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Se incluyen dentro del ámbito de la invención, por tanto, todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, así como todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

El término "combinación", en la presente invención, se usa como conocen los expertos en la materia, y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

Una "combinación fija", en la presente invención, se usa como conocen los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Una combinación no fija o un "kit de partes", en la presente invención, se usa como conocen los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un kit de partes es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o del kit de partes se pueden administrar por separado, secuencialmente, simultáneamente, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados.

La expresión "agentes contra el cáncer (quimioterapéuticos)" incluye, pero sin limitación, 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucin difitox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, impropulsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, fosfato de poliesterol, polisacárido-K, porfimer sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorrelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microsferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimulámero, ácido zoledrónico, zorrubicina.

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales pueden existir en forma de tautómeros, que están incluidos en las realizaciones de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en diferentes formas estereoisoméricas. Estas formas incluyen isómeros configuracionales u, opcionalmente, isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo los de atropisómeros). La presente invención incluye, por tanto, enantiómeros, diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos. De esas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, se pueden aislar formas estereoisoméricas puras con procedimientos conocidos en la técnica, preferentemente procedimientos de cromatografía, especialmente, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) usando fase acquiral o quiral. La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados

anteriormente independientes de la proporción, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y de las sales de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos), que están dentro del ámbito de la invención.

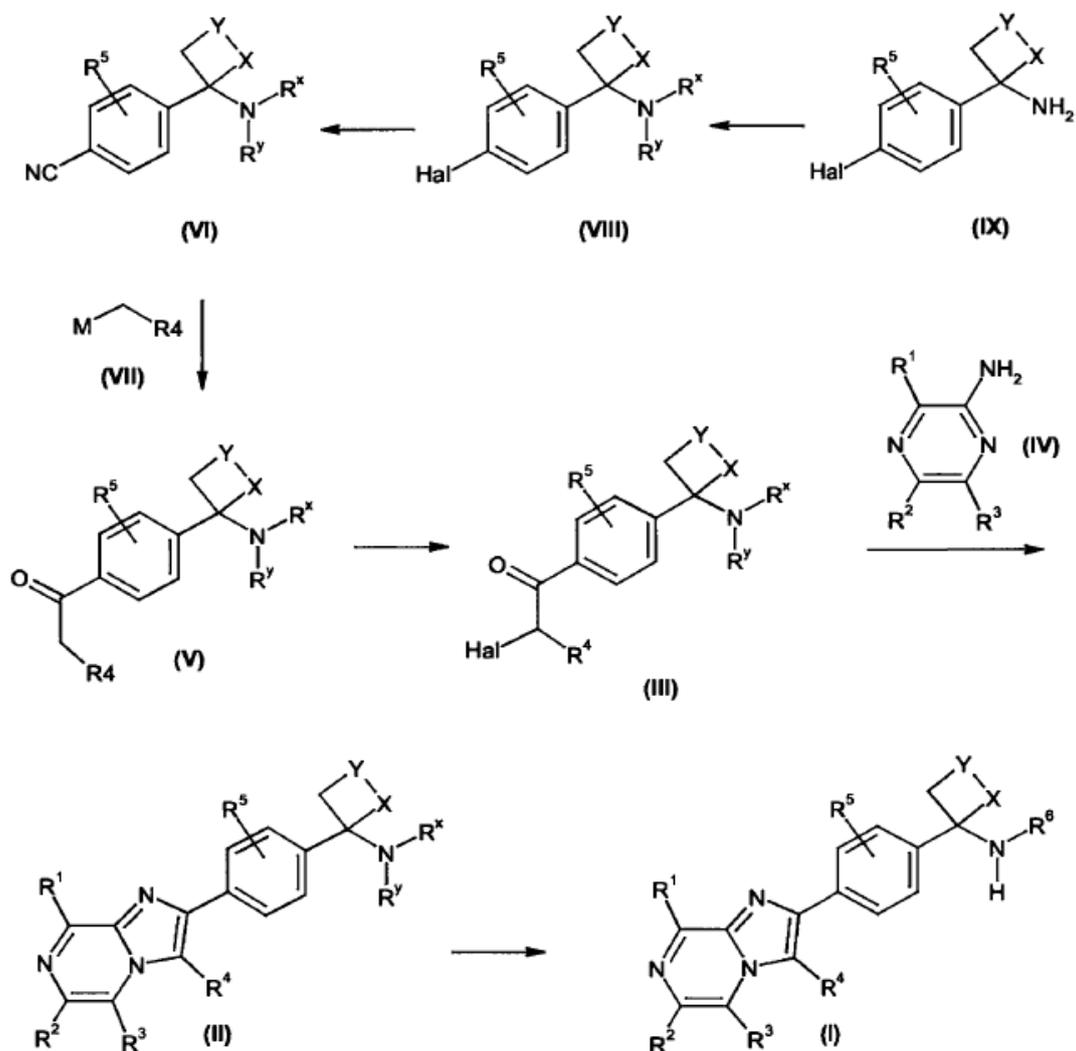
5 Además, los derivados de los compuestos de fórmula (I) y sus sales, que se convierten en un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecusores o profármacos), están englobados por la invención. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I) o una sal de mismo mediante procesos metabólicos.

10 Los productos intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 según lo descrito más adelante, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5, son un aspecto adicional de la presente invención. Los productos intermedios preferidos son los ejemplos de los productos intermedios descritos más adelante.

**Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de la siguiente manera.**

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 1.

**Esquema 1:**



15 en el que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados definidos anteriormente y en las reivindicaciones, mediante lo que R<sup>x</sup> tiene el significado de R<sup>6</sup> y también puede ser un grupo protector; R<sup>y</sup> es H, o un grupo protector, mediante lo que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> juntos, o Y y R<sup>x</sup> juntos, pueden formar un grupo protector cíclico; Hal es halógeno, preferentemente Cl, Br o I; M es una fracción de metal, tal como -Li, -MgCl, -MgBr.

20

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (II). R<sup>y</sup> puede ser opcionalmente R<sup>6</sup>, o un grupo protector, u otro precursor que requiera manipulación adicional. Por ejemplo, R<sup>x</sup> en los compuestos de fórmula general (II) puede ser un grupo protector tal como el grupo Boc, -CO(OtBu). Así pues, en una realización especial de la invención, el grupo protector es un grupo Boc. La preparación de compuestos de fórmula general (I) se puede realizar, por tanto, mediante el uso de una reacción de desprotección apropiada, tal como en el caso de un grupo Boc, las condiciones de reacción ácidas, por ejemplo, con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano, en una disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, DCM y metanol, a temperatura ambiente. Las sales de amonio resultante se suelen convertir en las aminas libres mediante el uso de, por ejemplo, bases conocidas por el experto, por ejemplo, bicarbonato, bases de amina tales como base de Hunig (diisopropiletilamina), hidróxido de sodio, amoníaco, o mediante la elución de los compuestos con metanol/amoniaco desde una columna Porapak™. Otras condiciones para desproteger el grupo Boc, o proteger más grupos que pueden ser adecuados para su uso en el bloqueo de la funcionalidad amino de los compuestos de fórmula general (II), incluyendo su síntesis y desprotección, se encuentran, por ejemplo, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme Medical Publishers, 2000. Del mismo modo, cuando R<sup>y</sup> no es H, entonces R<sup>y</sup> es un grupo protector, tal como, por ejemplo, cuando R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> forman juntos un grupo protector cíclico tal como, por ejemplo, una ftalimida.

Además, los compuestos de fórmula general (II) pueden contener funcionalidad que, a su vez, se puede modificar adicionalmente, permitiendo así la introducción de la funcionalidad deseada en los grupos R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>. Dichas transformaciones incluyen oxidaciones, reducciones, sustituciones nucleófilas, sustituciones electrófilas, reacciones de radicales o reacciones potenciadas por metales, tales como reacciones de reticulación asistidas por metales, tales como, por ejemplo, reacciones de Suzuki, Stille o Heck, o similares. Del mismo modo, los compuestos de fórmula general (I) también se pueden modificar de esta manera, proporcionando compuestos adicionales de acuerdo con la invención, siempre que las transformaciones no produzcan reacciones secundarias no deseadas en el grupo -NHR<sup>6</sup>.

Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar a partir de una cetona intermedia de fórmula general (III) y una amina heterocíclica de fórmula general (IV), mediante el uso de una reacción de ciclación apropiada. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar mediante la reacción de (III) y (IV) en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, DMF, butironitrilo, etanol o isopropanol, a temperaturas elevadas, de 50 °C a 150 °C. Puede ser beneficioso el uso de aditivos básicos, tales como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina, o aditivos tales como tamices moleculares.

Los compuestos de fórmula general (IV) bien se encuentran disponibles en el mercado, se pueden preparar usando los procedimientos descritos en los ejemplos, se pueden preparar usando procedimientos conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los conocidos por el experto en la materia.

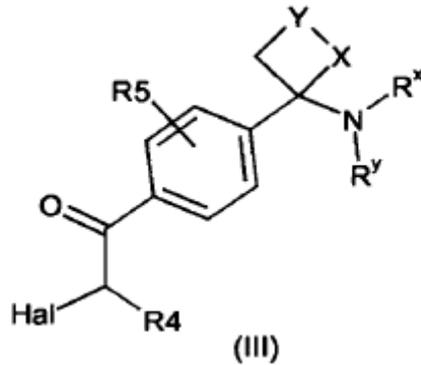
Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar a partir de una cetona de fórmula general (V) mediante el uso de una reacción de halogenación apropiada. Por ejemplo, en el caso de que el halógeno sea Br, una reacción de bromación adecuada, tal como, por ejemplo, hacer reaccionar una cetona de fórmula general (V) con perbromuro de bromhidrato de piridinio en un disolvente adecuado tal como THF, a temperaturas adecuadas, tales como, por ejemplo, de 0 °C a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula general (VI) usando procedimientos conocidos, tales como mediante la adición de un reactivo organometálico adecuado (VII), en un disolvente adecuado, tal como disolventes etéreos, por ejemplo, THF, a temperaturas bajas, por ejemplo, de -78 °C a -10 °C, preferentemente de -30 °C a -10 °C. Los reactivos organometálicos preferidos son reactivos de organomagnesio, por ejemplo, en los que M es -MgCl o -MgBr, más preferentemente -MgCl.

Los compuestos de fórmula general (VI) se puede preparar a partir de compuestos de fórmula general (VIII) usando procedimientos conocidos, tales como por medio de una reacción de cianuración catalizada por paladio, usando un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], una fuente de ciano adecuada, tal como dicianuro de cinc, un disolvente adecuado, tal como DMF, pudiendo ser beneficiosa la DMF seca, y temperaturas elevadas, tales como hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a 80 °C.

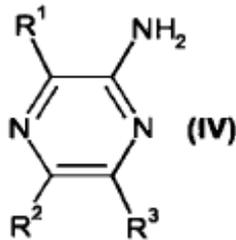
Los compuestos de fórmula general (VIII) y (IX) bien se encuentran disponibles en el mercado, se pueden preparar usando los procedimientos descritos más adelante, se pueden preparar usando procedimientos conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los conocidos por el experto en la materia.

Por lo tanto, un aspecto de la invención es el procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I), caracterizado porque un compuesto de fórmula (III):

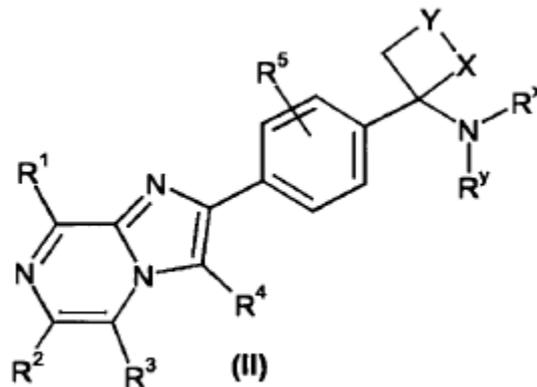


en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, X e Y tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, y R<sup>x</sup> es R<sup>6</sup> o un grupo protector; R<sup>y</sup> es hidrógeno o un grupo protector, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> juntos, o Y y R<sup>x</sup> juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, Hal es halógeno;

5 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV):



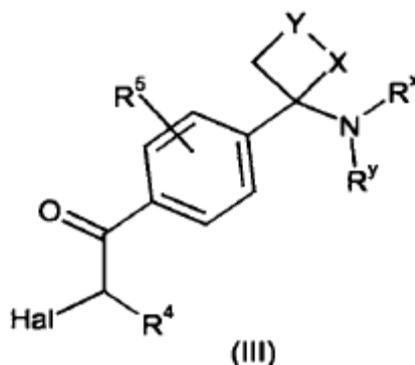
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, formando un compuesto de fórmula (II):



que, opcionalmente, se desprotege posteriormente, formándose un compuesto de fórmula general (I).

10 Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento de fabricación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Otro aspecto de la invención es el producto intermedio de fórmula general (III):



en la que  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , X e Y tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, y  $R^x$  es  $R^6$  o un grupo protector;  $R^y$  es hidrógeno o un grupo protector, o  $R^x$  y  $R^y$  juntos, o Y y  $R^x$  juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, Hal es halógeno, así como su uso para la producción de los compuestos de fórmula general (I).

- 5 El experto en la materia sabe que, si hay una serie de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que tenga lugar una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, "Groups Protecting", Thieme Medical Publishers, 2000.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida en sí, por ejemplo, mediante separación por destilación el disolvente al vacío y recristalización del residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los procedimientos de purificación habituales, tales como cromatografía sobre un material de soporte adecuado. Además, la HPLC preparativa de fase inversa de los compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida puede generar la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, por ejemplo, una sal de amonio. Las sales de este tipo se pueden transformar en su forma básica libre o ácida libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos para el experto en la materia, o se pueden usar como sales en ensayos biológicos posteriores. Además, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención puede no eliminar completamente las trazas de los codisolventes, especialmente tales como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, dando solvatos o complejos de inclusión. El experto en la materia reconocerá que se aceptan solvatos o complejos de inclusión para su uso en ensayos biológicos posteriores. Se ha de entender que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que se puede aplicar dicho compuesto a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

15 Las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona tal como acetona, metiletiletetona o metilisobutiletetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contenga el ácido o la base deseado, o al que se añada después el ácido o la base deseado. El ácido o la base se puede emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si participa un ácido o una base mono- o polibásicos, y dependiendo de qué sal se desee, en una proporción cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal, o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente no aceptables, que se puedan obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia.

20 Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y de las sales de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, mediante síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en síntesis y separando mezclas de enantiómeros y diastereómeros obtenidas en la síntesis.

25 Las mezclas de enantiómeros y diastereómeros se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia. Preferentemente, las mezclas de diastereómeros se separan por cristalización, en particular, cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se

pueden usar ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como, por ejemplo, ácido mandélico, y se pueden usar bases quirales para separar ácidos enantioméricos mediante la formación de sales diastereoméricas. Además, los derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos se pueden formar a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro procedimiento adecuado para el aislamiento de los enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento de preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en sus sales u, opcionalmente, las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en sus *N*-óxidos. El *N*-óxido también se puede introducir mediante un producto intermedio. Los *N*-óxidos se pueden preparar tratando un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido metacloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como de 0 °C a 40 °C, prefiriéndose, en general, la temperatura ambiente. Los procedimientos correspondientes adicionales para formar *N*-óxidos son habituales para el experto.

#### Utilidad comercial

Los compuestos de fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se denominan de aquí en adelante los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas, que los hacen comercialmente utilizables. En particular, inhiben la vía de Pi3K/Akt y presentan actividad celular. Se espera que sean aplicables comercialmente en la terapia de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de Pi3K/Akt sobreactivada). Se entiende que una activación anormal de la vía de PI3K/AKT es una etapa esencial hacia el inicio y mantenimiento de los tumores humanos, y por tanto, se entiende que su inhibición, por ejemplo, con inhibidores de AKT, es una metodología válida para el tratamiento de los tumores humanos. Para una revisión reciente, véase Garcia-Echeverria y col., (*Oncogene*, 2008, 27, 551-5526).

La expresión "actividad celular" y las expresiones análogas, en la presente invención, se usan como se conocen por los expertos en la materia, como, por ejemplo, la inhibición de la fosforilación, la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la apoptosis o la quimiosensibilización.

El término "quimiosensibilización" y los términos análogos, en la presente invención, se usan como se conocen por los expertos en la materia. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores de las vías del receptor de muerte y de supervivencia, así como agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y agentes dirigidos, y finalmente, terapia de radiación. La expresión "inducción de la apoptosis" y las expresiones análogas de acuerdo con la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecute la muerte celular programada en células puestas en contacto con ese compuesto o en combinación con otros compuestos usados habitualmente en terapia.

El término "apoptosis", en la presente invención, se usa como se conoce por los expertos en la materia. La inducción de la apoptosis en células puestas en contacto con el compuesto de la presente invención puede no acoplarse necesariamente con la inhibición de la proliferación celular. Preferentemente, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la apoptosis son específicas de las células con crecimiento celular aberrante.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben la actividad de las proteínas quinasa en células y tejidos, causando un desplazamiento hacia proteínas de sustrato desfosforiladas y, como consecuencia funcional, por ejemplo, la inducción de la apoptosis, la detención del ciclo celular y/o la sensibilización frente a fármacos contra el cáncer quimioterapéuticos y específicos de la diana. En una realización preferida, la inhibición de la vía de Pi3K/Akt induce efectos celulares como se ha mencionado en el presente documento, sola o en combinación con fármacos citotóxicos o contra el cáncer dirigidos convencionales.

Además, se ha descubierto que la inhibición de la vía de señalización de AKT inhibe la neovascularización retinal en el modelo de retinopatía inducida por oxígeno, así como se ha demostrado un posible uso terapéutico de una inhibición de AKT en la neovascularización coroidea (Wang y col., *Acta Histochem. Cytochem.* 44(2): 103-111, 2011; Yang y col., *Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)*, abril de 2009, vol. 50, n.º 4) Estos resultados llevan a la conclusión de que la inhibición de AKT podría proporcionar tratamiento útil de las enfermedades oculares asociadas con la neovascularización ocular, como, por ejemplo, AMD, MD y retinopatía diabética. Por lo tanto, una realización de la invención incluye procedimientos de tratamiento de enfermedades oculares asociadas con la neovascularización ocular, especialmente, AMD, MD y retinopatía diabética que comprende administrar un compuesto de fórmula general (I), así como el uso de dichos compuestos para el tratamiento de dichas enfermedades.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas y/o quimiosensibilizantes. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular, del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para inducir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o quimiosensibilizante en mamíferos, tales como seres humanos, que padecen trastornos hiperproliferativos, como el cáncer.

La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis, preferentemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, especialmente, neoplasia maligna, incluyendo cáncer y los tipos de tumor que se desvelan más adelante.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas en mamíferos, tales como seres humanos, debido a la inhibición de la actividad metabólica de células cancerosas que son capaces de sobrevivir a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como el agotamiento de la glucosa, la hipoxia u otros estreses químicos.

Así pues, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para tratar, mejorar o prevenir enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe en el presente documento, tal como, por ejemplo, para inhibir la neoplasia celular.

El término "Neoplasia", en la presente invención, se usa como se conoce por los expertos en la materia. Una neoplasia benigna se describe por hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor metastatizante agresivo *in vivo*. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe por células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo, de formar metástasis de tumores en órganos distantes.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar preferentemente para el tratamiento de la neoplasia maligna. Los ejemplos de neoplasia maligna que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos se pueden ilustrar por tumores de mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza suprarrenal), esófago, endometrio, células germinativas, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ilustrados por el retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos, y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumorales"). Los tumores hematológicos se pueden ilustrar por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, concretamente, enfermedad no de Hodgkins, leucemia mieloide crónica y aguda (LMC/LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, y cánceres de sitio primario desconocido, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

La invención incluye, además, como realización preferida, un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del melanoma, NSCLC, cáncer de cerebro, mama y próstata, más preferentemente, cáncer de mama, que comprende administrar un compuesto de fórmula general (I), así como el uso de los compuestos de fórmula general (I) para dicho tratamiento.

Otro aspecto de la invención es el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento del melanoma, para el que los datos a la vista de la publicación de O'Reilly y col. (*Clin. Cancer Research*, 15, 2009, 2872) dan una base.

Se observa que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Algunos tumores ejercen efectos devastadores sobre el propio órgano primario por sus propiedades de crecimiento agresivas. Estas pueden conducir a la destrucción del tejido y la estructura del órgano, produciendo finalmente el fallo de la función del órgano asignada y la muerte.

La resistencia a los fármacos es de particular importancia para el fallo frecuente de los tratamientos contra el cáncer estándar. Esta resistencia a los fármacos está provocada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a los fármacos está provocado por la activación constitutiva de señales de supervivencia antiapoptóticas, con PKB/Akt como quinasa señalizadora clave. La inhibición de la vía de Pi3K/Akt conduce a una resensibilización frente a agentes quimioterapéuticos o agentes terapéuticos contra el cáncer específicos de la diana convencionales. Por consiguiente, la aplicabilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención no se limita al tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer. En una realización preferida, los pacientes con cáncer con resistencia a fármacos quimioterapéuticos o a fármacos terapéuticos contra el cáncer específicos de la diana también son susceptibles del tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de segunda o tercera línea. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos quimioterapéuticos o dirigidos convencionales para resensibilizar los tumores frente a estos agentes.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son adecuados para el tratamiento, la prevención o la mejora de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno descritas anteriormente, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular, cáncer, especialmente un cáncer que sea sensible a la inhibición de la vía de Pi3K/Akt.

5 La presente invención incluye además un compuesto para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de mamíferos, incluyendo seres humanos, preferentemente, en el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen una de las afecciones, dolencias, trastornos o enfermedades mencionadas anteriormente. El procedimiento se caracteriza por que se administra una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención al sujeto con necesidad de dicho tratamiento.

10 La presente invención incluye además un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades que respondan a la inhibición de la vía de Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, preferentemente en el tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de la vía de Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

15 La presente invención incluye además un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de la actividad de las proteínas quinasas en células, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un paciente con necesidad de dicha terapia.

20 La presente invención incluye además un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente, en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

25 La presente invención incluye además un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de la hiperproliferación celular o la detención del crecimiento celular aberrante en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

30 La presente invención incluye además un compuesto de la invención para su uso en la inducción de la apoptosis en la terapia de la neoplasia benigna o maligna, en particular, del cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un individuo con necesidad de dicha terapia.

35 La presente invención incluye además un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de la actividad de las proteínas quinasas en células, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un individuo con necesidad de dicha terapia.

40 La presente invención incluye además un compuesto de la invención para su uso en la sensibilización frente a sustancias quimioterapéuticas o agentes contra el cáncer específicos de la diana en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

45 La presente invención incluye además un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la neoplasia benigna y/o maligna, especialmente de la neoplasia maligna, en particular, del cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

50 La presente invención incluye además el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos, en el que los tumores sólidos se pueden ilustrar por tumores de mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza suprarrenal), esófago, endometrio, células germinativas, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva, preferentemente, tumores de mama. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ilustrados por retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y los correspondientes tumores secundarios en órganos distantes ("metástasis tumorales"), y los tumores hematológicos se pueden ilustrar por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, concretamente, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (LMC/LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos y cánceres de sitio primario

55

desconocido, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento, la profilaxis y/o la mejora de una o más de las enfermedades mencionadas, preferentemente para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.

5 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar, preferentemente para tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, especialmente neoplasias malignas, en particular, cáncer, especialmente las enfermedades cancerosas y los tipos de tumores mencionados anteriormente, especialmente, el cáncer de mama.

10 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar, preferentemente para tratar neoplasias benignas o malignas, especialmente neoplasias malignas, en particular, cánceres tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas y los tipos de tumores descritos anteriormente.

15 La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferentemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasias benignas y neoplasias malignas, incluyendo el cáncer.

20 La invención se refiere además al uso de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad mediada por una función mal regulada de una sola proteína quinasa o múltiples proteína quinasas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis.

25 La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferentemente para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasias benignas y neoplasias malignas, incluyendo el cáncer.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar para sensibilizar frente a sustancias quimioterapéuticas y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana.

30 La presente invención se refiere además al uso de compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar para sensibilizar frente a la radioterapia de aquellas enfermedades mencionadas en el presente documento, en particular, del cáncer.

35 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades sensibles a la terapia con inhibidores de las proteínas quinasas y diferentes de las neoplasias celulares. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero sin limitación, hiperplasia de próstata benigna, neurofibromatosis, dermatosis y síndromes mielodisplásicos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención y sustancias auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se preparan mediante procedimientos que son conocidos en sí y son familiares para el experto en la materia. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) bien se emplean como tales o, preferentemente, en combinación con sustancias auxiliares farmacéuticas aceptables, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, píldoras, obleas, gránulos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones (tales como, por ejemplo, microemulsiones o emulsiones de lípidos), suspensiones (tales como, por ejemplo, nanosuspensiones), geles, solubilizados o soluciones (por ejemplo, soluciones estériles), o encapsuladas en liposomas o como complejos de inclusión de betaciclodextrina o de derivados de betaciclodextrina, estando el contenido de compuesto activo ventajosamente entre el 0,1 y el 95 %, y en los que, mediante la elección apropiada de las sustancias auxiliares y/o excipientes, se puede lograr una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retrasada o una forma entérica) perfectamente adecuada para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de la acción.

55 El experto en la materia está familiarizado con las sustancias auxiliares, los vehículos, los excipientes, los diluyentes, los portadores o los adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones

- farmacéuticas deseadas, debido a su experiencia. Además de disolventes, se pueden usar formadores de gel, bases de pomadas y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como, por ejemplo, polioxietilengliceroltriricinoleato 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15), colorantes, agentes complejantes, potenciadores de la permeación, estabilizantes, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propulsores, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, aromatizantes, edulcorantes o colorantes.
- En particular, se usan sustancias auxiliares y/o excipientes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.
- La administración de los compuestos, de las composiciones farmacéuticas o de las combinaciones de acuerdo con la invención se puede realizar en cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen la administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefieren las administraciones oral e intravenosa.
- En general, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto activo esté en el intervalo habitual para los inhibidores de la vía de Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de 0,01 a 4.000 mg del compuesto activo al día para un paciente adulto medio con un peso corporal de 70 kg. En este sentido, cabe señalar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, de la especie tratada, de la edad, del peso corporal, del estado de salud general, del género y de la dieta del sujeto tratado, del modo y de la duración de la administración, de la velocidad de excreción, de la gravedad de la enfermedad que se tiene que tratar y de la combinación de fármacos.
- La composición farmacéutica se puede administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo, de 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, de 0,01 mg a 4.000 mg, preferentemente de 0,1 mg a 2.000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1.500 mg, lo más preferentemente de 1 a 500 mg, del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica se puede adaptar a la administración semanal, mensual o incluso menos frecuente, por ejemplo, usando un implante, por ejemplo, un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal poco soluble o usando el compuesto activo acoplado a un polímero.
- La presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden uno o más primeros principios activos seleccionados de los compuestos de la invención y uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes contra el cáncer quimioterapéuticos y agentes contra el cáncer específicos de la diana, por ejemplo, para tratar, prevenir o mejorar enfermedades que responden o que son sensibles a la inhibición de la vía de Pi3K/Akt, tales como enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, en particular, del cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.
- La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención como único o únicos principios activos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- Dependiendo de la enfermedad en particular que se vaya a tratar o prevenir, se pueden coadministrar opcionalmente con los compuestos de acuerdo con la presente invención agentes activos terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad en particular se sabe que son apropiados para la enfermedad que se está tratando.
- Los agentes contra el cáncer mencionados anteriormente en el presente documento como parejas de combinación de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como, por ejemplo, sus sales farmacéuticamente aceptables.
- El experto en la materia conoce la/s dosis diaria/s total/es y la/s forma/s de administración del/de los agente/s terapéutico/s adicional/es coadministrado/s. Dicha/s dosis diaria/s total/es pueden variar dentro de un amplio intervalo, dependiendo del agente combinado.
- En la práctica de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar en terapia de combinación por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o cronológicamente escalonados (tal como, por ejemplo, como formas farmacéuticas unitarias combinadas, como formas farmacéuticas unitarias separadas, como formas farmacéuticas unitarias diferenciadas adyacentes, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes o como mezclas) con uno o más agentes terapéuticos convencionales (agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana), en particular, agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como cualquiera de, por ejemplo, los mencionados anteriormente.

En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un segundo principio activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en el presente documento, para su uso por separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en terapia, tal como, por ejemplo, en terapia de cualquiera de esas enfermedades mencionadas en el presente documento.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un segundo principio activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en el presente documento, y, opcionalmente, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso por separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en terapia.

La presente invención se refiere además a un producto de combinación que comprende:

- a) al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención formulado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y
- b) al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en el presente documento, formulado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un kit de partes que comprende un preparado de un primer principio activo, que es un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; un preparado de un segundo principio activo, que es un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados anteriormente, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para su uso en terapia, por ejemplo, para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades que responden o que son sensibles a la inhibición de la vía de Pi3K/Akt, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular, cáncer, más exactamente, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

La presente invención se refiere además a un preparado combinado que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica para la administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

La presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparados o kits de acuerdo con la presente invención que tienen actividad inhibidora de la vía de Pi3K/Akt.

Además, la presente descripción se refiere además a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento en terapia de combinación de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar una combinación, una composición, una formulación, un preparado o un kit como se describe en el presente documento a dicho paciente con necesidad del mismo.

Además, la presente invención se refiere además a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar en terapia de combinación, por separado, simultáneamente, concurrentemente, secuencialmente o cronológicamente escalonada, una cantidad farmacéuticamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad farmacéuticamente activa, y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, uno o más de los mencionados en el presente documento, a dicho paciente que los necesita.

Aún más, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, por ejemplo, cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en el presente documento, en un paciente, que comprende administrar por separado, simultáneamente, concurrentemente, secuencialmente o cronológicamente escalonada, a dicho paciente que la necesita, una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto de acuerdo con la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo al menos dicho segundo compuesto activo un agente terapéutico convencional, en particular, al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes quimioterapéuticos y agentes contra el cáncer específicos de la diana mencionados en el presente documento, en el que las cantidades del primer compuesto activo y de dicho segundo compuesto activo producen un efecto terapéutico.

Es más, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora, especialmente el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la

inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, especialmente neoplasias malignas, por ejemplo, cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas y tipos de tumores mencionados en el presente documento, en un paciente, que comprende administrar una combinación de acuerdo con la presente invención.

5 Además, la presente descripción se refiere además al uso de una composición, una combinación, una formulación, un preparado o un kit de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un producto farmacéutico tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para tratar, prevenir o mejorar, especialmente para tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias malignas o benignas, especialmente neoplasias malignas tales como, por ejemplo, cáncer, en particular, las enfermedades y los tipos de tumores mencionados en el presente documento.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en el presente documento.

15 La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único principio activo junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en el presente documento.

20 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en el presente documento, junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

25 Las composiciones, combinaciones, preparados, formulaciones, kits o envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación de acuerdo con la presente invención también pueden incluir más de uno de los compuestos de acuerdo con la presente invención y/o más de uno de los agentes contra el cáncer conocidos en la técnica mencionados.

30 El primer y segundo principio activo de una combinación o kit de partes de acuerdo con la presente invención se pueden proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se usen posteriormente para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación; o envasados y presentados juntos como componentes separados de un envase de combinación para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación.

35 El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo principio activo de una combinación o kit de partes de acuerdo con la presente invención puede ser coincidente, es decir, ambos principios activos se formulan en comprimidos o cápsulas separados, o pueden ser diferentes, es decir, adecuados para diferentes formas de administración, tales como, por ejemplo, un principio activo se formula en forma de comprimido o cápsula y el otro se formula, por ejemplo, para la administración intravenosa.

40 La cantidades del primer y segundo principio activo de las combinaciones, composiciones o kits de acuerdo con la presente invención pueden comprender conjuntamente una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, la profilaxis o la mejora de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de la apoptosis, en particular, una de esas enfermedades mencionadas en el presente documento, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna, especialmente, neoplasia maligna, por ejemplo, cáncer, como cualquiera de las enfermedades cancerosas y tipos de tumores mencionados en el presente documento.

45 Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar en el tratamiento del cáncer pre- o post-quirúrgico.

Es más, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con la radioterapia.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención más detalladamente. Es posible preparar de manera análoga compuestos adicionales de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe de manera explícita.

50 Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y las sales de los mismos representan realizaciones preferidas de la invención, así como una reivindicación que cubre todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de fórmula (I) según lo desvelado por los ejemplos específicos.

La expresión "de acuerdo con", dentro del apartado experimental, se usa en el sentido de que el procedimiento al que se hace referencia se tiene que usar "de manera análoga a".

**Parte experimental**

5 La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en el presente párrafo y en el apartado de Ejemplos de productos intermedios y de Ejemplos, siempre que no se expliquen dentro del cuerpo del texto. En el primer número de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*, se presenta una lista exhaustiva de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la materia; dicha lista normalmente se presenta en una tabla titulada "Lista convencional de abreviaturas". Las abreviaturas contenidas en la misma, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la materia se incorporan en el presente documento por referencia. Las formas de los picos de RMN se indican como aparecen en los espectros; no considerándose los posibles efectos de orden superior.

Abreviatura	Significado
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
a	ancho
IQ	ionización química
d	doblete
dd	doblete de doblete
DAD	detector de diodos en serie
DCM	diclorometano
EtOAc	acetato de etilo
eq.	equivalente
IEN	ionización por electronebulización (EN)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
EMCL	espectrometría de masas - cromatografía de líquidos
m	multiplete
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
c	cuadruplete
ta o t.a.	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra resolución

10 Otras abreviaturas tienen los significados habituales en sí para el experto. Los diversos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

**Ejemplos****Procedimientos convencionales de EM-UPLC**

15 A menos que se indique lo contrario, la EM-UPLC analítica se realizó usando el Procedimiento 1 de EM-UPLC. Las masas ( $m/z$ ) se presentan de la ionización de electronebulización en modo positivo, a menos que se indique el modo negativo (EN-).

**Procedimiento 1 de EM-UPLC**

Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

5 **Procedimiento 2 de EM-UPLC**

Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco al 0,2 %; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

**Procedimiento 3 de EM-UPLC**

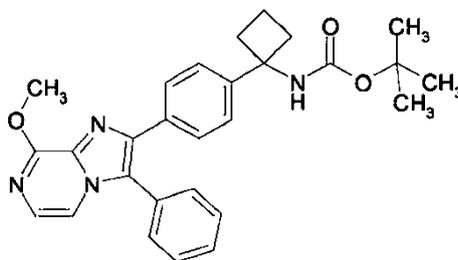
10 Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco al 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

**Procedimiento 4 de EM-UPLC**

15 Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco al 0,2 %; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

**Procedimiento 5 de EM-UPLC**

20 Instrumento: Waters Acquity EM-UPLC SQD; columna: Acquity UPLC BEH 18 C, 1,7; 50 x 2,1 mm; eluyente A: Wasser + amoníaco al 0,2 % en volumen (32 %); eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. B al 1-99 %, 1,6-2,0 min. B al 99 %; caudal = 0,8 ml/min.; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD = 210-400 nm; ELSD.

**Ejemplos intermedios****Ejemplo intermedio Int-1:****{1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato *terc*-butílico**25 **Etapa 1: [1-(4-Bromofenil)ciclobutil]carbamato *terc*-butílico**

Se disolvió clorhidrato de 1-(4-bromofenil)ciclobutanamina [CAS 1193389-40-0] (8,99 g, 34,24 mmol, 1,0 eq) en DCM, y se lavó secuencialmente con solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua, y se secó la porción orgánica y se concentró.

30 Se disolvió el material resultante en THF seco (120 ml) y diisopropiletilamina (17,62 ml, 102,7 mmol, 3,0 eq) en atmósfera de nitrógeno, y se añadió una solución de di-*terc*-butildicarbonato (8,22 g, 37,6 mmol, 1,1 eq) en THF (20 ml). Se agitó la reacción a t. a. durante una noche. Se repartió la mezcla entre EtOAc y agua, y se lavó la fase orgánica extraída con salmuera y se concentró al vacío, dando el compuesto del título.

Como alternativa, el compuesto del título se puede preparar mediante procedimientos conocidos (por ejemplo, documento WO2008/70041).

35 **Etapa 2: [1-(4-Cianofenil)ciclobutil]carbamato *terc*-butílico**

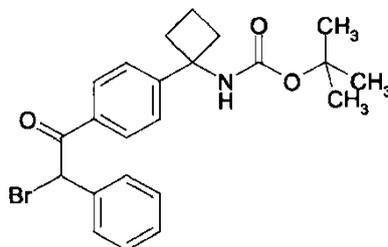
El compuesto del título se puede preparar mediante procedimientos conocidos tales como los dados en el documento WO2008/70041, en particular, a partir de [1-(4-bromofenil)ciclobutil]-carbamato *terc*-butílico.

Como alternativa, el [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato *terc*-butílico (CAS 1032349-97-5) se puede obtener del mercado.

40

**Etapla 3: {1-[4-(Fenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico**

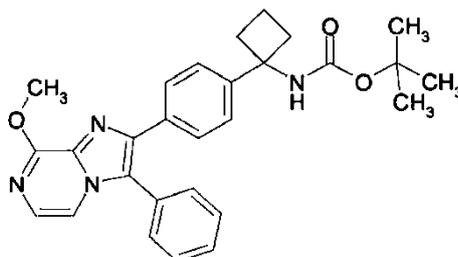
El compuesto del título se puede preparar mediante procedimientos conocidos tales como los dados en el documento WO2008/70041, en particular, a partir de [1-(4-cianofenil)ciclobutil]-carbamato *terc*-butílico.

**Etapla 4: (1-[4-[Bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)carbamato *terc*-butílico [Int-1A]**

5

Se agitó una mezcla de {1-[4-(fenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico (5,0 g, 13,68 mmol, 1,0 eq) y perbromuro de bromhidrato de piridinio (4,38 g, 13,68 mmol, 1,0 eq) en THF (78 ml) a 0 °C durante 30 minutos. Se repartió la mezcla entre EtOAc y agua, y se lavó la fase orgánica con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera, se secó, se filtró a través de un papel de filtro recubierto con silicona, y se concentró al vacío, dando el compuesto del título el bruto (5,44 g, pureza del 93 % mediante EM-UPLC) que se usó sin purificación adicional. EM-UPLC (Procedimiento 4): Tr = 1,49 min; m/z = 442 (ES-, M-H, M = C<sub>23</sub>H<sub>26</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>3</sub>).

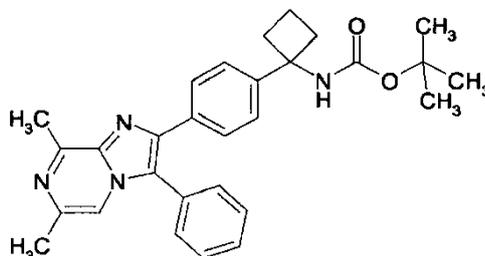
10

**Etapla 5: {1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico [Int-1]**

15

Se disolvió una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)-carbamato *terc*-butílico en bruto [Int-1-A] (740 mg, 1,67 mmol, 1,0 eq), 3-metoxipirazin-2-amina (n.º CAS. 4774-10-1, 417 mg, 3,33 mmol, 2 eq), trietilamina (0,35 ml, 2,50 mmol, 1,5 eq) en 24 ml de DMF, y se calentó a 100 °C durante 3 horas. Al enfriarse, se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua, se agitó vigorosamente y, a continuación, se filtró la fase orgánica a través de un papel de filtro recubierto con silicona. Se concentró el filtrado al vacío. La mezcla en bruto dio 1,10 g (rendimiento 56%) del producto en bruto que contenía el compuesto del título con una pureza del 37 % (UPLC, % de área). El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-UPLC (Procedimiento 1): Tr = 1,47 min; m/z = 471 (M+H)<sup>+</sup>.

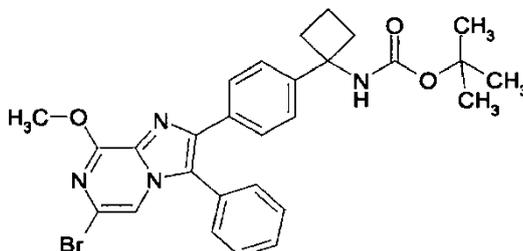
20

**Ejemplo intermedio Int-2:****{1-[4-(6,8-Dimetil-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato *terc*-butílico**

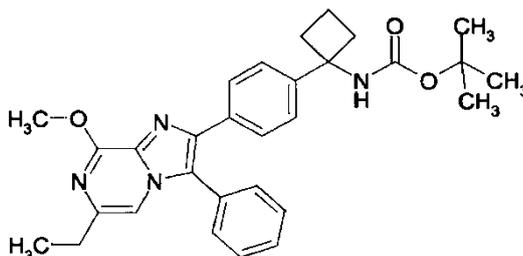
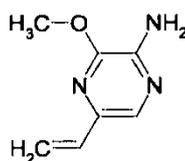
25

A una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)-carbamato *terc*-butílico en bruto [Int-1-A] (770 mg, 1,61 mmol, 1,0 eq), 3,5-dimetilpirazin-2-amina (n.º CAS. 91678-81-8, 218 mg, 1,77 mmol, 1,1 eq) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,61 mmol, 1,0 eq) en 10 ml de isopropanol, se añadieron tamices moleculares de 3 Å. Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura de reflujo durante 2 h. No se observó la conversión en estas condiciones (EM-UPLC). Por lo tanto, se calentó la mezcla de reacción hasta 130 °C durante 1 h en condiciones de microondas (horno microondas monomodal). Se filtró la mezcla de reacción se filtró para eliminar el tamiz molecular, y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó la mezcla en bruto mediante MPLC (Biotage Isolera, cartucho Snap de 25 g, DCM → DCM/etanol 95/5), proporcionando 249 mg (31 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 1): Tr = 1,40 min; m/z = 469 (M+H)<sup>+</sup>.

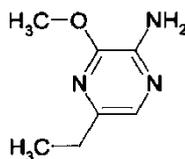
30

**Ejemplo intermedio Int-3:****{1-[4-(6-Bromo-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico**

5 Se calentó una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)-carbamato *terc*-butílico en bruto [Int-1-A] (203 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq), 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (74,6 mg, 0,38 mmol, 1 eq.; Jiang, B. y col. *Bioorg. Med. Chem* (2001), 9, 1149-1154) y diisopropiletilamina (0,064 ml, 0,38 mmol, 1,0 eq) en 2,3 ml de butironitrilo hasta 120 °C durante 17 horas y a 125 °C durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa en condiciones básicas (columna: Waters X-Bridge, eluyente: ACN/agua (15/85) → ACN/agua 55/45), proporcionando 9 mg (4 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 1,62 min; m/z = 549 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo intermedio Int-4:****{1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico****Etapas 1: 3-Metoxi-5-vinilpirazin-2-amina**

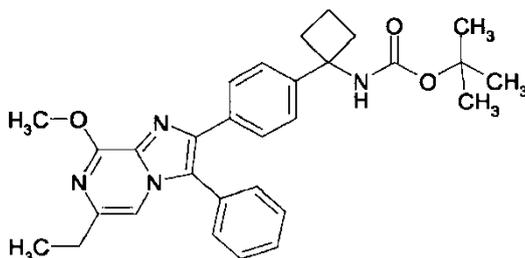
15 Se agitó una mezcla de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (800 mg, 3,92 mmol, 1 eq.; Jiang, B. y col. *Bioorg. Med. Chem* (2001), 9, 1149-1154), complejo de piridina de trivinilboroxina (944 mg, 3,92 mmol, 1,0 eq), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (45 mg, 0,04 mmol, 0,01 eq) y carbonato de potasio (542 mg, 3,92 mmol, 1,0 eq) en 40 ml de dimetoxietano/agua (3/1) a temperatura ambiente durante 10 min, y después se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se hidrolizó la mezcla de reacción con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica resultante con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por MPLC (columna: cartucho Snap, eluyente: hexano → hexano/acetato de etilo 1/1), proporcionando 495 mg (78 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 0,87 min; m/z = 152 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 2: 5-Etil-3-metoxipirazin-2-amina**

30 Se hidrogenó una solución de 3-metoxi-5-vinilpirazin-2-amina (490 mg, 3,08 mmol; véase la etapa 1) en 50 ml de etanol a presión de hidrógeno atmosférico usando un cubo de H empleado con un cartucho de Pd/C. Se observó la conversión completa, y se retiraron los componentes volátiles usando un evaporador rotatorio, proporcionando 500 mg (95 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,18 (t, 3H), 2,44 (c, 2H),

parcialmente cubiertos por la señal del disolvente), 3,83 (s, 3H), 5,92 (s a, 2H), 7,28 (s, 1 H).

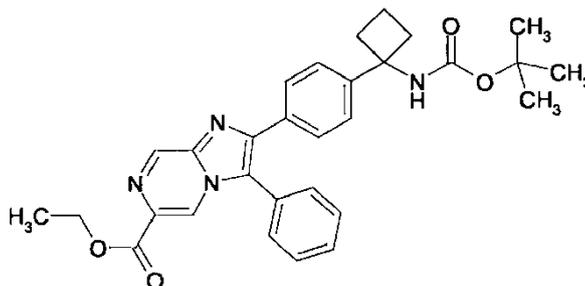
**Etapas 3: {1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico [Int-4]**



5 Se calentó una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)-carbamato *terc*-butílico en bruto [Int-1-A] (288 mg, 0,55 mmol, 1,0 eq), 5-etil-3-metoxipirazin-2-amina (84,4 mg, 0,55 mmol, 1 eq; véase la etapa 2) y diisopropiletilamina (0,110 ml, 0,61 mmol, 1,1 eq) en 3,9 ml de butironitrilo hasta 120 °C durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se purificó la mezcla en bruto por MPLC (Isolera, cartucho Snap de 50 g, eluyente: hexano → hexano/acetato de etilo 1/1), proporcionando 128 mg (25 %) del compuesto del título con una pureza del aproximadamente 50-60 % (UPLC). El compuesto del título así observado se envió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 1,64 min; m/z = 499 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo intermedio Int-5:**

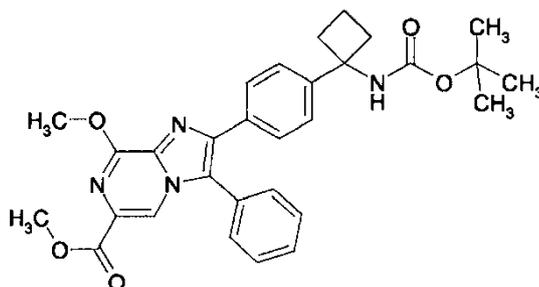
**2-(4-{1-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo**

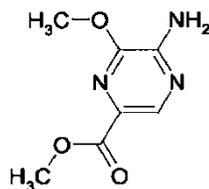


15 A una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)-carbamato *terc*-butílico en bruto [Int-1-A] (213 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq), 5-aminopirazin-2-carboxilato de etilo (n.º CAS: 54013-06-8, 70,5 mg, 0,42 mmol, 1,1 eq.) y diisopropiletilamina (0,055 ml, 0,42 mmol, 1,1 eq) en 2,3 ml de butironitrilo, se añadieron tamices moleculares de 3 Å previamente secados. Se calentó la mezcla durante la noche hasta 120 °C. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM/agua, y se filtró a través de un separador de fases. Se retiraron los componentes orgánicos volátiles restantes mediante el uso de un evaporador rotatorio. En paralelo, se realizó el mismo experimento en ausencia de diisopropiletilamina siguiendo el mismo protocolo. Se combinaron los materiales en bruto de ambos experimentos y se purificaron mediante MPLC (Biotage Isolera, cartucho Snap de 25 g; eluyente: hexano/acetato de etilo (1/1) → acetato de etilo), proporcionando 69 mg (14 %, rendimiento basado en la cantidad combinada de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]-fenil]ciclobutil)carbamato) *terc*-butílico del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 1): Tr = 1,43 min; m/z = 513 (M+H)<sup>+</sup>.

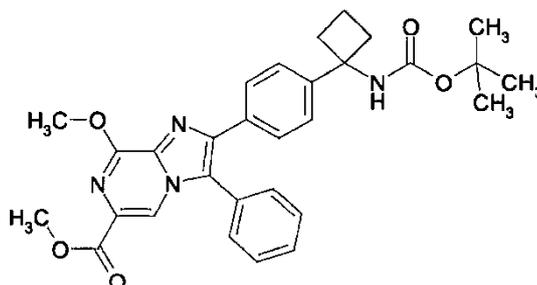
25 **Ejemplo intermedio Int-6:**

**2-(4-{1-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo**

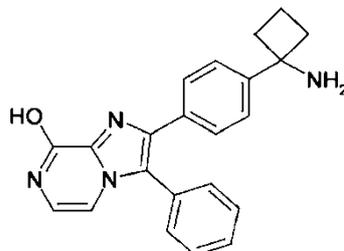


**Etapa 1: 5-Amino-6-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo**

Se colocó una mezcla de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (2,80 g, 13,7 mmol, 1 eq.; Jiang, B. y col. *Bioorg. Med. Chem* (2001), 9, 1149-1154), dicloruro de [1,1,bis-(difenilfosfin)-ferrocen]-paladio (II) (2,24 g, 2,75 mmol, 0,2 eq) y trietilamina (2,10 ml, 15,1 mmol, 1,1 eq) en un autoclave de 600 ml, y se disolvió en 135 ml de metanol/THF (10/1). Se lavó abundantemente el autoclave con monóxido de carbono (3 veces) y después se presurizó con monóxido de carbono a 900 kPa. Tras 30 min a t.a., no se obtuvo ninguna conversión. Se volvió a presurizar el autoclave de nuevo con monóxido de carbono a 900 kPa y, posteriormente, se calentó hasta 100 °C. En el curso de la reacción, se observó el consumo de monóxido de carbono (reducción de la presión de CO). Se enfrió el autoclave hasta la temperatura ambiente, se lavó abundantemente con gas inerte y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite. El análisis de EMCL mostró la conversión completa. Se retiraron los componentes volátiles al vacío y el material observado de esta manera (1,8 g, 62 %) contenía el compuesto del título con una pureza del 92 % (EM-UPLC, % de área) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 0,62 min; m/z = 184 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2: 2-(4-{1-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxilato de metilo**

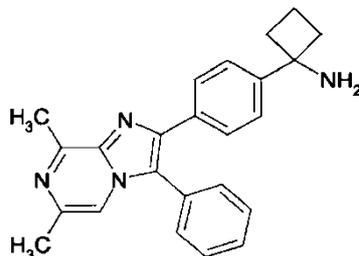
Se disolvió una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)-carbamato *tert*-butílico en bruto [Int-1-A] (715 mg, 1,45 mmol, 1,0 eq), 5-amino-6-metoxi-pirazin-2-carboxilato de metilo (265 mg, 1,45 mmol, 1 eq.; véase la etapa 1) en etanol. Se dotó al recipiente de reacción de una trampa Dean-Stark que contenía tamices moleculares de 4 Å, y luego se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 17 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de diclorometano y se trató con agua. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se filtró a través de un filtro Whatman y se retiró el disolvente mediante el uso de un evaporador rotatorio. Finalmente, se logró la purificación por medio de MPLC (Isolera, cartucho Snap de 50 g, eluyente: hexano → hexano/acetato etilo 9/1), proporcionando 97 mg (12 %). EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 1,46 min; m/z = 529 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1: 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-ol**

A una mezcla del carbamato Int-1 (1,10 g, 0,940 mmol, pureza ~ 37 %, 1,0 eq) en DCM (2,5 ml) y metanol (1,5 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (4,7 ml, 18,7 mmol, 20,0 eq) y se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se vertió la mezcla sobre hielo, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. Se retiró el disolvente por destilación y se realizó la purificación por cristalización en acetato de etilo a 0 °C. Se recogió el sólido resultante y se secó a alto vacío durante la noche, dando 20 mg (rendimiento del 6 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 1): Tr = 0,76 min; m/z = 355 (ES<sup>-</sup>: M-NH<sub>2</sub>)<sup>-</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,67 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,84

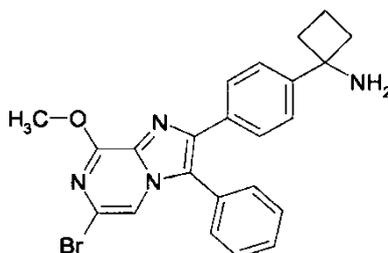
(d, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 4H), 7,55-7,61 (m, 3H).

**Ejemplo 2: 1-[4-(6,8-Dimetil-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]ciclobutanamina**



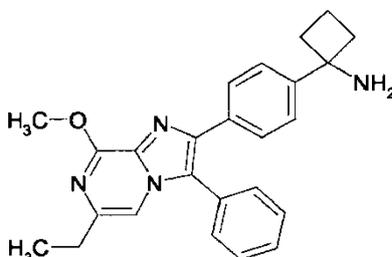
5 A una mezcla del carbamato Int-2 (249 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 ml) y metanol (1,3 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,7 ml, 10,6 mmol, 20,0 eq), y se agitó la mezcla durante la noche a t. a. Se vertió la mezcla sobre hielo, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) y se extrajo con DCM. Se retiró el disolvente por destilación. Se purificó la mezcla en bruto por MPLC (Biotage Isolera, cartucho Snap de 25 g, hexano/acetato de etilo (1/1) → acetato de etilo), proporcionando 94 mg (48 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 4): Tr = 1,23 min; m/z = 369 (M+H)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,58 (m, 1H), 1,85-2,12 (m, 5H), 2,23-2,29 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,42-7,62 (m, 7H), 7,69 (s, 1H).

**Ejemplo 3: 1-[4-(6-Bromo-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]ciclobutanamina**



15 A una mezcla del carbamato Int-3 (~10 mg, 0,02 mmol, 1,0 eq) en DCM (110 μl) y metanol (70 μl), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (80 μl, 0,33 mmol, 20,0 eq), y se agitó la mezcla durante la noche a t. a. Se vertió la mezcla sobre hielo, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) y se extrajo con DCM. Se retiraron los componentes acuosos por filtración a través de un separador de fases. Se retiraron los componentes orgánicos volátiles restantes mediante el uso de un evaporador rotativo, proporcionando 7,8 mg (95 %) del compuesto del título con una pureza del 90 %. EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 1,41 min; m/z = 449 (M)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,77 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,56-7,65 (s, 5H), 7,71 (s, 1 H), (algunos protones están cubiertos por la señal del disolvente).

**Ejemplo 4: 1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina**

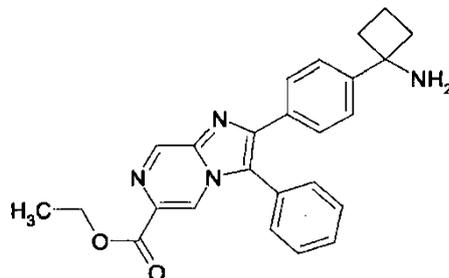


25 A una mezcla del carbamato Int-4 (60 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq) en DCM (0,7 ml) y metanol (0,44 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,54 ml, 2,17 mmol, 20,0 eq), y se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se vertió la mezcla sobre hielo, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) y se extrajo con DCM. Se retiraron los componentes acuosos por filtración a través de un separador de fases. Se retiraron los componentes orgánicos volátiles restantes mediante el uso de un evaporador rotatorio. El producto bruto restante se purificó por MPLC (Biotage Isolera, cartucho Snap de 10 g; eluyente: DCM → DCM/etanol 9:1), proporcionando 30 mg (70 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 1,44 min; m/z = 399 (M+1)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,15 (t, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,85-2,13 (m, 3H), 2,26-2,40 (m, 2H),

30

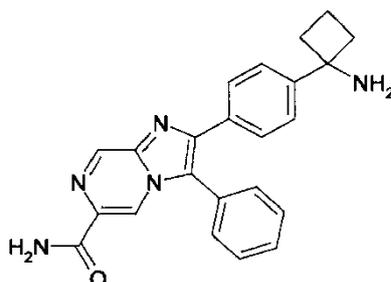
2,54 (c, 2H, parcialmente cubiertos por la señal del disolvente), 4,06 (s, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,53-7,63 (m, 3H), (NH<sub>2</sub> no está asignado).

**Ejemplo 5: 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo**



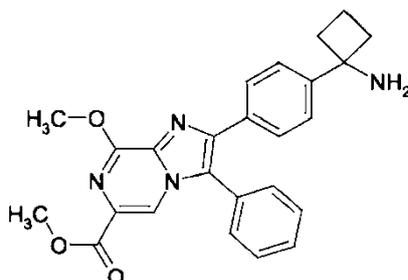
- 5 Se calentó una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)-carbamato *terc*-butílico en bruto [Int-1-A] (245 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq) y 5-aminopirazin-2- carboxilato de etilo (N.º CAS. 54013-06-8, 81,1 mg, 0,49 mmol, 1,1 eq.) en 2,7 ml de butironitrilo a 120 °C durante 1,5 horas. Se detectó una cantidad sustancial de la amina libre desprotegida mediante análisis UPLC. Para el aislamiento, se retiraron los componentes volátiles usando un evaporador rotatorio y el material en bruto resultante se purificó por MPLC [Biotage Isolera, cartucho Snap de 25 g; eluyente: DCM →
- 10 DCM/etanol (95/5)], proporcionando 38 mg (21 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 1): Tr = 0,90 min; m/z = 414 (M+H)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,26 (t, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,12 (s a, 2H), 2,26-2,37 (m, 2H), 4,30 (c, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,57 (d, 4H), 7,60-7,68 (m, 3H).

**Ejemplo 6: 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida**



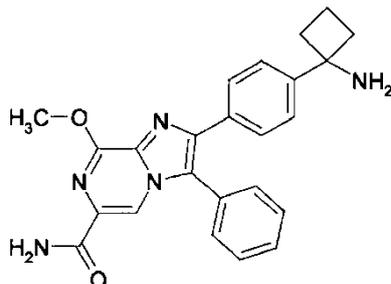
- 15 Se calentó una solución de acetato de 2-(4-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)imidazo-3-fenil-[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo [Int-5] (70 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) en 2,0 ml de amoníaco (solución en metanol 7 M, ~ 100 eq) hasta 130 °C durante 5 h en un horno de microondas monomodal. Se retiraron los componentes volátiles mediante el uso de un evaporador rotatorio. La amida en bruto detectada por UPLC se envió directamente a la etapa de desprotección. Por lo tanto, se disolvió la materia prima en 1,3 ml de DCM/metanol (5/3) y 0,61 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. Se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla sobre
- 20 hielo, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. Se retiró el disolvente usando un evaporador rotatorio y se purificó el material en bruto mediante MPLC (Biotage Isolera, cartucho Snap de 25 g; eluyente: hexano/acetato de etilo (1/1) → acetato de etilo), proporcionando 20 mg (40 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 1,01 min; m/z = 384 (M+H)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,59 (m, 1H), 1,85-2,08 (m, 5H), 2,26-2,38 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,52-7,68 (m, 7H), 7,75 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,13 (d, 1H).

**Ejemplo 7: 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo**



A una mezcla del carbamato Int-6 (97 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,59 ml) y metanol (1,00 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,80 ml, 3,20 mmol, 17,7 eq) y se agitó la mezcla durante la noche a t. a. Se vertió la mezcla sobre hielo, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) y se extrajo con DCM. Se retiraron los componentes acuosos por filtración a través de un separador de fases. Se retiraron los componentes volátiles al vacío, proporcionando 51 mg (64 %) del compuesto del título con una pureza del 97 % (EM-UPLC, % de área). EM-UPLC (Procedimiento 5): Tr = 1,21 min; m/z = 429 (M+H)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,58 (m, 1H), 1,86-2,38 (m, 5H), 3,79 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,50-7,57 (m, 4H), 7,58-7,66 (m, 3H), 8,11 (s, 1H).

#### Ejemplo 8: 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



Se calentó una solución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo [Ejemplo 7] (65 mg, 0,09 mmol, pureza del 80 % (UPLC, % de área), 1,0 eq) en 1,73 ml de amoníaco (solución 7 M en metanol, ~100 eq) a 130 °C durante 2 h en un horno de microondas monomodal. Se retiraron los componentes volátiles mediante el uso de un evaporador rotatorio. Se retiró el disolvente usando un evaporador rotatorio y se purificó el material en bruto por MPLC (Biotage Isolera, cartucho Snap de 10 g; eluyente: DCM → DCM/etanol (8/2)), proporcionando 22 mg (43 %) del compuesto del título. EM-UPLC (Procedimiento 2): Tr = 1,03 min; m/z = 414 (M+H)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,74 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 4,28 (s, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (dd, 2H), 7,56-7,63 (m, 5H), 8,34 (s, 1H).

#### Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los ejemplos se ensayaron una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se indican bien como valores medios o como valores de la mediana, en los que:

- el valor medio, también denominado valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor de la mediana representa el número central del grupo de los valores ordenados por orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores medios o los valores de la mediana calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos en el ensayo de uno o más lotes sintéticos.

#### Ensayo biológico 1.0: Ensayo de la quinasa Akt1

La actividad inhibitoria de Akt1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt1 como se describe en los siguientes párrafos.

La Akt1 de longitud completa de quinasa recombinante humana marcada con His expresada en células de insecto se adquirió en Invitrogen (número de parte PV 3599). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (extremo C en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Akt1 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, ditiotreitól 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes de que comenzara la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM → siendo la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl de 10 µM) y sustrato (1,67 µM → siendo la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl de 1 µM) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se escogió como

apropiado tener el ensayo en el intervalo lineal, estando las concentraciones de enzima típicas en el intervalo de aproximadamente 0,05 ng/μl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl). Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 μl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, n.º de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5). Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Seguidamente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de anti-IgG de ratón-Eu a la estreptavidina-XL665. De este modo, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero nada de enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 1 nM (20 μM, 6,7 μM, 2,2 μM, 0,74 μM, 0,25 μM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de  $CI_{50}$  se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático propio.

### Ensayo biológico 2.0: Ensayo de la quinasa Akt2

La actividad inhibitoria de Akt2 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt2 como se describe en los siguientes párrafos.

Se adquirió Akt2 de longitud completa de quinasa recombinante humana marcada con His expresada en células de insecto y activada por PDK1 en Invitrogen (número de parte PV 3975). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRRLSFAEPG (extremo C en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de volumen bajo (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μl de una solución de Akt2 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, ditiotreitól 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes de que comenzara la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 μl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 μM → siendo la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl de 10 μM) y sustrato (1,67 μM → siendo la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl de 1 μM) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de Akt2 en el ensayo dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se escogió como apropiado tener el ensayo en el intervalo lineal, estando las concentraciones de enzima típicas en el intervalo de aproximadamente 0,2 ng/μl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl). Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 μl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, n.º de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1% (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5). Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Seguidamente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de anti-IgG de ratón-Eu a la estreptavidina-XL665. De este modo, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes, pero nada de enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 1 nM (20 μM, 6,7 μM, 2,2 μM, 0,74 μM, 0,25 μM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de  $CI_{50}$  se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático propio.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en el ensayo bien de la quinasa Akt1 o de la quinasa Akt2:  $CI_{50}$  de la mediana < 5 μM o superior al 50 % de inhibición a 5 μM; más preferentemente,  $CI_{50}$  de la mediana < 0,5 μM o superior al 50 % de inhibición a 0,5 μM; incluso más preferentemente,  $CI_{50}$  de la mediana ≤ 0,1 μM o superior al 50 % de inhibición a 0,1 μM.

La siguiente Tabla da datos seleccionados para los ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	Akt1, CI <sub>50</sub> de la mediana, M	Akt2, CI <sub>50</sub> de la mediana, M
1	1,6 x 10 <sup>-6</sup>	9,7 x 10 <sup>-7</sup>
2	6,1 x 10 <sup>-8</sup>	2,2 x 10 <sup>-7</sup>
3	2,2 x 10 <sup>-8</sup>	3,3 x 10 <sup>-8</sup>
4	1,1 x 10 <sup>-7</sup>	3,4 x 10 <sup>-8</sup>
5	1,0 x 10 <sup>-7</sup>	1,3 x 10 <sup>-7</sup>
6	1,1 x 10 <sup>-7</sup>	9,7 x 10 <sup>-8</sup>
7	6,4 x 10 <sup>-8</sup>	8,6 x 10 <sup>-8</sup>
8	2,9 x 10 <sup>-8</sup>	1,4 x 10 <sup>-8</sup>

### Ensayos celulares 3.0: ensayos de p-AKT1/2/3-S473, -T308 y p-4E-BP1-T70

Se examinó el mecanismo molecular de acción en una serie de experimentos para evaluar la inhibición de la vía de PI3K-AKT-mTOR en líneas celulares que responden tales como la línea celular de tumor de mama KPL4 (PIK3CA<sup>H1047R</sup>, HER2<sup>O/E</sup> e independiente de hormonas). Los sustratos fosforilados del eje de PI3K-AKT-mTOR se usaron como las lecturas para reflejar la inhibición de la vía. Se sembraron células al 60-80 % de confluencia por pocillo en placas de cultivo celular de 96 pocillos. Después de incubar durante toda la noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %, se trataron las células con compuestos y vehículo a 37 °C durante 2 horas. Tras ello, las células se lisaron en 150 µl de tampón de lisis, y se determinaron los niveles de AKT fosforilado en T308 y S473, y p-4E-BP1 en los sitios T70 con los correspondientes kits de ensayo AlfaScreen® SureFire® (Perkin Elmer: kit de ensayo 4E-BP1 n.º de cat TRG4E2S10K; Akt 1/2/3 p-Ser 473 n.º TGRA4S500 y Akt 1/2/3 p-Thr 308 n.º TGRA3S500, así como el kit de detección de IgG n.º 6760617M) como se describe en los manuales. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Como alternativa, se midió pAKT-S473 usando el "Akt Dúplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, n.º de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 µg de extracto de proteína, y midió el contenido total de AKT y p-AKT de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P- AKT se expresan como el porcentaje del nivel de P-AKT en comparación con el contenido total de AKT de los extractos.

La siguiente tabla da datos seleccionados para los ejemplos seleccionados de la presente invención

Ejemplo	CI <sub>50</sub> de la mediana de pAKT-S743, M	CI <sub>50</sub> de la mediana de P4EBP1-T70, M
1	No ensayado	No ensayado
2	2,7 x 10 <sup>-8</sup>	1,1 x 10 <sup>-6</sup>
3	1,9 x 10 <sup>-7</sup>	1,4 x 10 <sup>-6</sup>
4	8,5 x 10 <sup>-8</sup>	3,8 x 10 <sup>-7</sup>
5	3,7 x 10 <sup>-8</sup>	2,9 x 10 <sup>-8</sup>
6	2,0 x 10 <sup>-8</sup>	1,8 x 10 <sup>-8</sup>
7	4,4 x 10 <sup>-8</sup>	4,3 x 10 <sup>-8</sup>
8	7,5 x 10 <sup>-9</sup>	1,8 x 10 <sup>-8</sup>

### Ensayo biológico 4.0: Ensayos de proliferación de células tumorales

Los compuestos se ensayaron en un ensayo a base de células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación de células tumorales tras una exposición a fármacos de 72 horas. La viabilidad celular se determinó usando CellTiter-Glow® (CTG, Promega, n.º de cat. G7571/2/3). El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® es un procedimiento homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo. La detección se basa en el uso de la reacción de la luciferasa para medir la cantidad de ATP de las células viables. La cantidad de ATP de las células se correlaciona con la viabilidad celular. En los minutos posteriores a una pérdida de integridad de la membrana, las células pierden la capacidad de sintetizar ATP, y las ATPasas endógenas destruyen cualquier ATP restante; de este modo, los niveles de ATP caen precipitadamente. Se sembraron las células en placas a 3.000-5.000 células/pocillo (dependiendo de las líneas celulares) en 90 µl de medio de cultivo en MTP (Corning; n.º 3603, placa negra, fondo liso transparente). Para cada línea celular ensayada, las células se sembraron en una placa separada para la determinación de la fluorescencia en los puntos temporales de t = 0 horas y t = 72 horas. Tras incubar durante toda la noche a 37 °C, se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 0 tras añadir 10 µl de medio y 100 µl de solución de CTG de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se trataron las placas para los puntos temporales de t = 72 horas con compuestos diluidos en medio de crecimiento a concentración final de diez veces añadida en 10 µl a la placa de cultivo celular. Las células se

incubaron entonces durante 72 horas a 37 °C. Se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a  $t = 72$  horas. Para el análisis de los datos, de resumen, se usaron los datos de placas de 24 h para reflejar la inhibición del crecimiento del 100 % ("Ci"), y control de DMSO para el crecimiento no inhibido ("C0"), y se analizó usando el paquete informático de MTS para  $CI_{50}$  y el coeficiente de Hill. Los experimentos se controlaron usando un compuesto de referencia como patrón.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo una inhibición del crecimiento celular de líneas celulares tales como la línea celular de cáncer de mama KPL-4 y la línea celular de tumor de mama MCF-7 (PIK3CA<sup>E542K</sup>; E545K, dependiente de hormonas) y la línea celular de tumor de próstata LNCaP, con una  $CI_{50}$  de la mediana de  $< 10 \mu\text{M}$ , más preferentemente,  $CI_{50}$  de la mediana  $\leq 1 \mu\text{M}$ .

La siguiente Tabla da datos seleccionados para ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	$CI_{50}$ de la proliferación de KPL-4, M	$CI_{50}$ de la proliferación de MCF7, M	Inhibición de la mediana de KPL-4 a $1,67 \mu\text{M}$ (%)	Inhibición de la mediana de MCF-7 a $1,67 \mu\text{M}$ (%)
1	No ensayado	No ensayado	No ensayado	No ensayado
2	$7,1 \times 10^{-7}$	$7,2 \times 10^{-7}$	68,0	70,8
3	$1,7 \times 10^{-6}$	$1,7 \times 10^{-6}$	57,0	46,2
4	$1,2 \times 10^{-6}$	$8,5 \times 10^{-7}$	64,4	72,4
5	$1,0 \times 10^{-5}$	$2,4 \times 10^{-6}$	15,2	40,6
6	$2,9 \times 10^{-7}$	$1,1 \times 10^{-6}$	79,5	57,3
7	$5,5 \times 10^{-6}$	$4,2 \times 10^{-7}$	22,0	72,3
8	$1,5 \times 10^{-7}$	$2,7 \times 10^{-7}$	83,6	73,1

#### Ejemplo 5.0 - Ensayo de permeabilidad de Caco2

Se sembraron células Caco-2 (adquiridas en DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de  $4,5 \times 10^4$  células por pocillo en placas de inserción de 24 pocillos, tamaño de poros de  $0,4 \mu\text{m}$ , y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, GlutaMAX al 1 % (x100, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100  $\mu\text{g/ml}$  de estreptomycin (GIBCO) y aminoácidos no esenciales al 1 % (x 100). Se mantuvieron las células a 37 °C en una atmósfera humidificada de  $\text{CO}_2$  al 5 %. Se cambió el medio cada 2-3 días. Antes de realizar el ensayo de permeación, se reemplazó el medio de cultivo por tampón de transporte de carbonato-hepes exento de FCS (pH 7,2). Para la evaluación de la integridad de la monocapa, se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de ensayo se disolvieron previamente en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral a una concentración final de  $2 \mu\text{M}$ . Antes y después de 2 h de incubación a 37 °C, se tomaron muestras de los dos compartimentos. El análisis de contenido de compuesto se realizó tras la precipitación con metanol mediante análisis de CL/EM/EM. Se calculó la permeabilidad ( $P_{ap}$ ) en las direcciones apical a basolateral ( $A \rightarrow B$ ) y basolateral a apical ( $B \rightarrow A$ ). Se calculó la permeabilidad aparente usando la siguiente ecuación:  $P_{ap} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$ , en la que  $V_r$  es el volumen de medio en la cámara receptora;  $P_o$  es el área del pico medida del fármaco de ensayo en la cámara donante a  $t = 0$ ;  $S$  es la superficie de la monocapa;  $P_2$  es el área del pico medida del fármaco de ensayo en la cámara aceptora después de 2 h de incubación, y  $t$  es el tiempo de incubación. Se calculó la proporción de evacuación basolateral (B) con respecto a la apical (A) dividiendo la  $P_{ap}$  B-A entre la  $P_{ap}$  A-B. Además, se calculó la recuperación de compuesto. Como control de ensayo, se analizaron compuestos de referencia en paralelo.

#### Ejemplo 6.0 - Farmacocinética de rata *in vivo*

Para los experimentos de farmacocinética *in vivo*, se administraron compuestos de ensayo a ratas Wistar macho por vía intravenosa a dosis de 0,3 a 1 mg/kg, e intragástrica a dosis de 0,6 a 10 mg/kg, formulados en forma de soluciones usando solubilizantes tales como PEG400 en cantidades bien toleradas.

Para la farmacocinética después de la administración intravenosa, los compuestos de ensayo se administraron en forma de bolo i.v., y se tomaron muestras de sangre a los 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en puntos temporales posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Para la farmacocinética tras la administración intragástrica, los compuestos de ensayo se administraron intragástricamente a ratas en ayunas, y se tomaron muestras de sangre a los 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en puntos temporales posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Se recogió sangre en tubos de heparina con litio (Monovetten®, Sarstedt) y se centrifugaron durante 15 min a 3.000 rpm. Se tomó una alícuota de 100  $\mu\text{l}$  del sobrenadante (plasma) y se hizo precipitar mediante la adición de 400  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo frío y se congeló a  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  toda la noche. Seguidamente, se descongelaron las muestras y se centrifugaron a 3.000 rpm,  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para ensayo

analítico usando un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección de EMCL/EM. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante el análisis no compartimentado usando un software de cálculo farmacocinético.

- Parámetros farmacocinéticos derivados de los perfiles de concentración-tiempo tras la administración i.v.: CLplasma: aclaramiento del plasma total del compuesto de ensayo (en l/kg/h); CLsangre: aclaramiento de la sangre total del compuesto de ensayo:  $CL_{plasma} \cdot C_p / C_b$  (en l/kg/h), siendo  $C_p / C_b$  la proporción entre las concentraciones en plasma y en sangre. Parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los perfiles de concentración tras la administración i.g.:  $C_{máx}$ : concentración máxima en plasma (en mg/l);  $C_{máxnorm}$ :  $C_{máx}$  dividido entre la dosis administrada (en kg/l);  $T_{máx}$ : punto temporal en el que se observó la  $C_{máx}$  (en h). Parámetros calculados a partir de los dos perfiles de concentración-tiempo i.v. e i.g.: AUCnorm: área bajo la curva de concentración-tiempo desde  $t = 0$  h al infinito (extrapolado) dividido entre la dosis administrada (en  $kg \cdot h/l$ ); AUC(0-túltimo)norm: área bajo la curva de concentración-tiempo desde  $t = 0$  h hasta el último punto temporal para el que se pudieron medir las concentraciones en plasma dividido entre la dosis administrada (en  $kg \cdot h/l$ );  $t_{1/2}$ : semivida terminal (en h); F: biodisponibilidad oral: AUCnorm tras la administración intragástrica dividida entre AUCnorm tras la administración intravenosa (en %).
- El experto en la materia conocerá los procedimientos para demostrar la eficacia *in vivo* de los compuestos contra el cáncer. A título ilustrativo, el siguiente ejemplo describe procedimientos de cuantificación de la eficacia *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de ratón. El experto podrá aplicar dichos principios para obtener modelos de material tumoral alternativo.

#### Ejemplo 7.0 Estudio del mecanismo de acción del xenoinjerto *in vivo*

- Para demostrar qué compuestos actúan en los tumores mediante el modo de acción anticipado, se investigó la fosforilación de la proteína AKT en tumores de mama KPL-4 tratados una vez con 50 mg/kg de compuesto. En este sentido, se realizaron xenoinjertos de tumores de mama humanos KPL-4 en ratones desnudos atímicos. Se cultivaron células de tumores KPL-4 de acuerdo con protocolos ATCC en medios recomendados que contenían FCS al 10 %, y se cosecharon para el trasplante en un estado subconfluyente (70 %). Se implantaron por vía subcutánea  $3 \times 10^6$  células tumorales suspendidas en Matrigel al 50 % en la región inguinal de ratones hembra. Se dejó que los tumores crecieran hasta el tamaño predeterminado de 60-80 mm<sup>2</sup>. Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, se distribuyeron los animales al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 9 animales), y se inició el tratamiento. Se trataron los animales una vez con 50 mg/kg de compuesto o vehículo mediante administración oral (p.o.) llevada a cabo mediante un tubo gástrico. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal de cada uno. A las 2, 5 y 24 horas después del tratamiento, se sacrificaron 3 animales de cada uno, y se extirparon los tumores KPL-4. Se sometieron muestras de tumores de aproximadamente 5 x 5 x 5 mm a lisis en hielo en tampón de lisis MSD en presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa usando Tissue Lyzer (Qiagen, Alemania). Se analizaron los niveles de p-AKT S473 en los extractos de tejido tumoral en un ensayo a base de ELISA. Este ensayo estaba basado en el "Akt Dúplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, n.º de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. En cada ensayo, se usaron 20 µg de extracto de proteína, y se midió el contenido de AKT y p-AKT total de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como el porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido de AKT total de los extractos. Los tumores tratados con vehículo se analizaron para determinar el nivel basal de P-AKT en este modelo, y se usaron como un control de normalización para determinar el % de P-AKT con respecto a los niveles de vehículo.

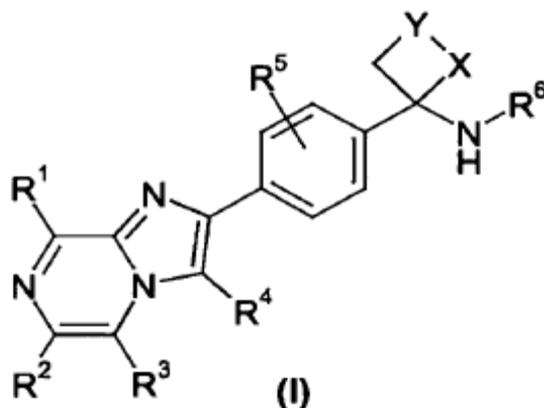
Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo: con respecto al vehículo niveles de P-AKT < 30 % a las 2 horas del tratamiento, más preferentemente a las 5 horas del tratamiento, incluso más preferentemente a las 24 horas del tratamiento.

#### Ejemplo 7.1 Estudio de la eficacia del xenoinjerto *in vivo*

- Para determinar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los compuestos, se puede observar el crecimiento tumoral de los tumores de de mama KPL-4 xenoinjertados en ratones desnudos. Los ratones se trataron bien con vehículo o con compuestos. En este sentido, se establecieron xenoinjertos KPL-4 como se ha descrito anteriormente. Se dejó que los tumores crecieran hasta el tamaño predeterminado de 25 a 35 mm<sup>2</sup>. Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, se distribuyeron los animales aleatoriamente al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 8 animales) y se inició el tratamiento. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal de cada uno, y la administración oral (p.o.) se llevó a cabo mediante un tubo gástrico. Los volúmenes de aplicación oral fueron de 10 mg/kg para los ratones. Los ratones se trataron una vez al día con 50 mg/kg de los compuestos. Se evaluó la respuesta tumoral mediante la determinación de la superficie del tumor (producto del diámetro más largo y su perpendicular) usando un calibre. Se monitorizó el peso corporal del animal como una medida para la toxicidad relacionada con el tratamiento. La medición de la superficie del tumor y del peso corporal se llevó a cabo 2-3 veces a la semana. Se evaluó el análisis estadístico usando el software SigmaStat. Se realizó un análisis de la varianza de una vía, y se compararon las diferencias con el control mediante un procedimiento de comparación por parejas (procedimiento de Dunn). Se calcularon las proporciones de T/C (Tratamiento/Control) con los pesos tumorales finales al finalizar el estudio.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, (=O), -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>10</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, heteroarilo,
- 10 pudiendo estar dicho sustituyente opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, C(O)OR<sup>9</sup>, CO(NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>) o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>  
estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
- 15 hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>,  
-NHC(O)R<sup>10</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NH-(alquilen C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>),
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, ciano,  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno,  
R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
X es -CH<sub>2</sub>-,  
20 Y es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-,  
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
- 25 halógeno, hidroxilo, mono- o di-(alquilamino C<sub>1-4</sub>), alcoxi C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, también pueden formar un anillo heterocíclico C<sub>3-6</sub> saturado o insaturado,  
que está opcionalmente sustituido con (=O),  
R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido del mismo modo o de modo diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- 30 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos N-óxido, tautómero o estereoisómero.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- 35 R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CO)OR<sup>9</sup>, (CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, ciano,  
R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
R<sup>6</sup> es hidrógeno,  
40 X es -CH<sub>2</sub>-,

Y es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

- 5 halógeno, hidroxilo, mono- o di-(alquilamino C<sub>1-4</sub>), alcoxi C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, también pueden formar un anillo heterocíclico C<sub>3-6</sub> saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con (=O),

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>

- 10 o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos *N*-óxido, tautómero o estereoisómero.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>,

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, (CO)OR<sup>9</sup>, (CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

- 15 R<sup>3</sup> es hidrógeno,

R<sup>4</sup> es fenilo,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,

- 20 X es -CH<sub>2</sub>-,

Y es -CH<sub>2</sub>-,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>,

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>,

o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos *N*-óxido, tautómero o estereoisómero.

- 25 4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>,

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, (CO)O(alquilo C<sub>1-3</sub>), (CO)NH<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> es hidrógeno,

R<sup>4</sup> es fenilo,

- 30 R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,

X es -CH<sub>2</sub>-,

Y es -CH<sub>2</sub>-

- 35 o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos *N*-óxido, tautómero o estereoisómero.

5. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en:

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-ol,

1-[4-(6,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,

- 40 1-[4-(6-bromo-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,

1-[4-(6-etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxilato de etilo,

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxamida,

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxilato de metilo,

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxamida.

- 45 o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos *N*-óxido, tautómero o estereoisómero.

6. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de enfermedades.

- 50 7. Un compuesto de fórmula general (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las enfermedades son enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis.

8. Un compuesto de fórmula general (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las enfermedades hiperproliferativas y/o los trastornos que responden a la inducción de la apoptosis son neoplasias benignas o malignas.

9. Un compuesto de fórmula general (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la neoplasia es cáncer.
10. Un compuesto de fórmula general (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad cancerosa es cáncer de mama.
- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de neoplasias benignas o malignas.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 10 14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento del cáncer de mama.
15. Una combinación que comprende uno o más primeros principios activos seleccionados entre un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes contra el cáncer quimioterapéuticos y agentes contra el cáncer específicos de la diana.