

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 256**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 473/32 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2011 PCT/US2011/037412**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11146882**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011 E 11784354 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2571357**

54 Título: **Compuestos químicos, composiciones y métodos para las modulaciones de cinasas**

30 Prioridad:

21.05.2010 US 347370 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2016

73 Titular/es:

**INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
 780 Memorial Drive
 Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**REN, PINGDA;
 LIU, YI;
 LI, LIANSHENG;
 CHAN, KATRINA;
 CASTRO, ALFREDO, C. y
 EVANS, CATHERINE, A.**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 593 256 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos químicos, composiciones y métodos para las modulaciones de cinasas

5 **Antecedentes**

La actividad de las células puede regularse mediante señales externas que estimulan o inhiben eventos intracelulares. El proceso mediante el cual las señales estimuladoras o inhibitoras se transmiten al interior o dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular se denomina transducción de señales. A lo largo de las últimas décadas, se han esclarecido las cascadas de los eventos de transducción de señales y se ha encontrado que juegan un papel crucial en una variedad de respuestas biológicas. Se ha encontrado que los defectos en diversos componentes de las vías de transducción de señales son responsables de un gran número de enfermedades, que incluyen numerosas formas de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades vasculares y neuronales (Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214-2234).

Las cinasas representan una clase de importantes moléculas de señalización. Las cinasas pueden clasificarse en general en proteína-cinasas y en lípido-cinasas, y ciertas cinasas presentan especificidades dobles. Las proteína-cinasas son enzimas que fosforilan a otras proteínas y/o a sí mismas (es decir, autofosforilación). Las proteína-cinasas pueden clasificarse en general en tres grupos principales basados en la utilización de sus sustratos: tirosina-cinasas, que fosforilan de forma predominante sustratos sobre los restos de tirosina (por ejemplo, erb2, receptor de PDGF, receptor de EGF, receptor de VEGF, src, abl, serina/treonina-cinasas, que fosforilan de forma predominante sustratos en restos de serina y/o treonina (por ejemplo, mTORrC1, mTORC2, ATM, ATR, ADN-PK, Akt), y cinasas de especificidad doble, que fosforilan sustratos sobre restos de tirosina, serina y/o treonina.

Las lípido-cinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de lípidos. Estas enzimas, y los lípidos fosforilados y moléculas orgánicas biológicamente activas procedentes de lípidos resultantes, juegan un papel en numerosos procesos fisiológicos diferentes, incluyendo la proliferación, migración, adhesión, y diferenciación celulares. Ciertas lípido-cinasas están asociadas a la membrana y catalizan la fosforilación de los lípidos contenidos en o asociados a las membranas celulares. Los ejemplos de dichas enzimas incluyen fosfoinosítido(s)-cinasas (por ejemplo, PI3-cinasas, PI4-cinasas), diacilglicerol-cinasas, y esfingosina-cinasas.

La vía de señalización de las fosfoinosítido-3-cinasas (PI3K) es uno de los sistemas más mutados en los cánceres humanos. La señalización PI3K también es un factor clave en muchas otras enfermedades de los seres humanos. La señalización PI3K está implicada en numerosos estados patológicos incluyendo dermatitis alérgica por contacto, artritis reumatoide, artrosis, enfermedades inflamatorias intestinales, trastorno pulmonar obstructivo crónico, psoriasis, esclerosis múltiple, asma, trastornos relacionados con complicaciones de la diabetes, y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo.

Las PI3K son miembros de una familia única y conservada de lípido-cinasas intracelulares que fosforilan el grupo 3'-OH de los fosfatidilinosítoles o fosfoinosítidos. La familia PI3K comprende 15 cinasas con especificidades de sustrato, patrones de expresión, y modos de regulación distintos. Las PI3K de la clase I (p110 α , p110 β , p110 δ , y p110 γ) se activan típicamente mediante tirosina-cinasas o receptores acoplados a la proteína G para generar PIP3, la cual implica a efectores en dirección 3' tales como los de la vía Akt/PDK1, mTOR, las cinasas de la familia Tec, y las GTPasas de la familia Rho. Las PI3K de las clases II y III juegan un papel clave en el trasiego intracelular a través de la síntesis de PI(3)P y PI(3,4)P2. Las PI3K son proteína-cinasas que controlan el crecimiento celular (mTORC1) o vigilan la integridad genómica (ATM, ATR, DNA-PK, y hSmg-1).

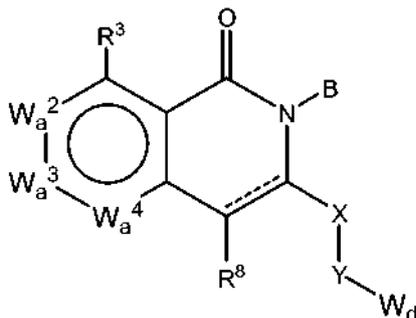
La isoforma delta (δ) de la PI3K de la clase I se ha implicado, en particular, en una serie de enfermedades y procesos biológicos. PI3K δ se expresa principalmente en células hematopoyéticas que incluyen leucocitos tales como linfocitos T, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos, linfocitos B y macrófagos. PI3K δ está implicada fundamentalmente en funciones del sistema inmunitario de mamíferos tales como la función de los linfocitos T, la activación del linfocito B, la activación del mastocito, la función de la célula dendrítica, y la actividad del neutrófilo. Debido a su papel fundamental en la función del sistema inmunitario, PI3K δ también está implicada en una serie de enfermedades relacionadas con respuesta inmunitaria no deseada tales como reacciones alérgicas, enfermedades inflamatorias, angiogénesis mediada por inflamación, artritis reumatoide, y enfermedades autoinmunitarias tales como lupus, asma, enfisema y otras enfermedades respiratorias. Otra PI3K de la clase I implicada en la función del sistema inmunitario incluye a PI3K γ , que juega un papel en la señalización de leucocitos y se la ha implicado en inflamación, artritis reumatoide, y enfermedades autoinmunitarias tales como lupus.

Al contrario que PI3K δ , la isoforma beta (β) de la PI3K de clase I parece expresarse de forma ubicua. Se ha implicado a PI3K β principalmente en diversos tipos de cáncer incluyendo cáncer negativo para PTEN (Edgar et al. *Cancer Research* (2010) 70(3): 1164-1172), y cáncer con sobreexpresión de HER2, tal como cáncer de mama y cáncer ovárico.

Sumario

Como tal, sigue habiendo una necesidad de inhibidores de PI3K capaces de inhibir de forma selectiva cierta(s) isoforma(s) de PI3K de clase I sin afectar de forma sustancial a la actividad del resto de las isoformas de la misma clase. En particular, los inhibidores capaces de inhibir de forma selectiva a PI3K δ y/o PI3K γ , pero sin afectar de forma sustancial a la actividad de PI3K β , reducirían uno o más posibles efectos secundarios asociados con la innecesaria regulación negativa de la actividad de PI3K β en un sujeto. Dichos inhibidores serían eficaces para mejorar afecciones patológicas mediadas principalmente por PI3K δ / γ . La presente divulgación aborda esta necesidad y proporciona también ventajas relacionadas.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula I:

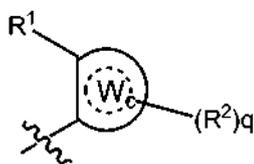


Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la que

Wa² es CR⁵ o N; Wa³ es CR⁶ o N; Wa⁴ es CR⁷ o N; en la que no más de dos átomos de anillo adyacentes seleccionados entre Wa², Wa³, y Wa⁴ son heteroátomos;

B es hidrógeno, alquilo, amino, heteroalquilo o un resto de fórmula II:



Fórmula II

en la que Wc es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, y q es un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4;

X está ausente o -(CH(R⁹))_z-, y z es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

Y está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)(CHR⁹)_z-, -N(R⁹)-,

-N(R⁹)-C(=O)NH- o -N(R⁹)C(R⁹)_z-, y z es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

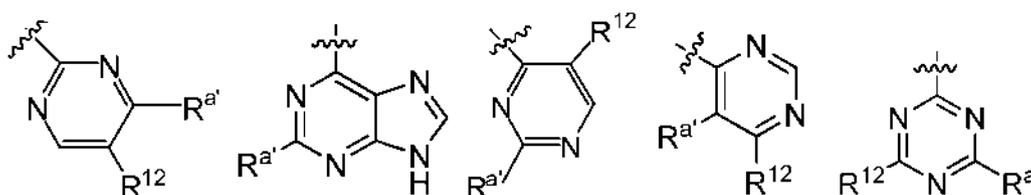
R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano o nitro;

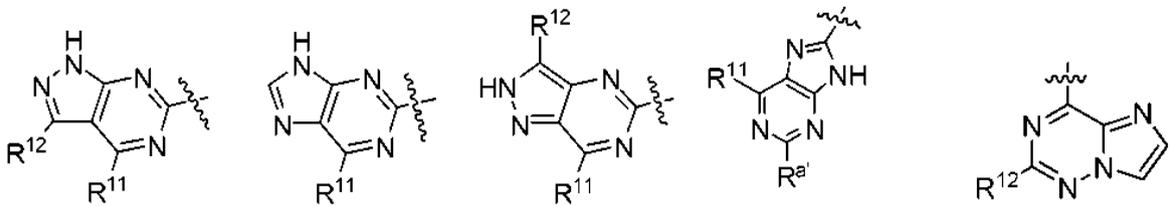
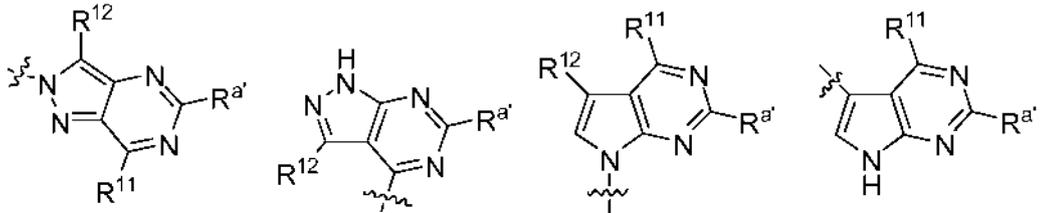
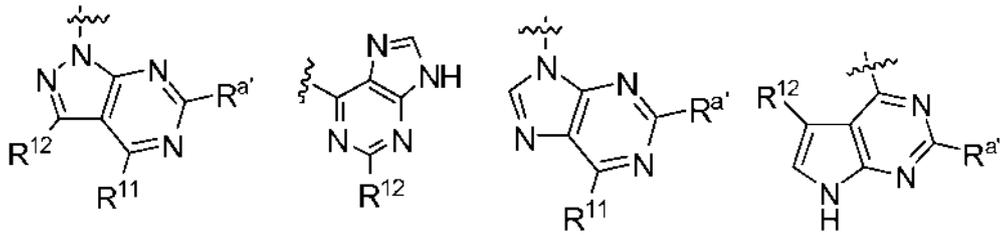
cada R² es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea o carbonato;

R³ es un heteroarilo de 5 miembros, un heterociclo no aromático de 5 miembros, un arilo de 6 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o un heterociclo no aromático de 6 miembros; en el que cada uno de los sustituyentes puede sustituirse con 0, 1, 2 o 3 R¹³;

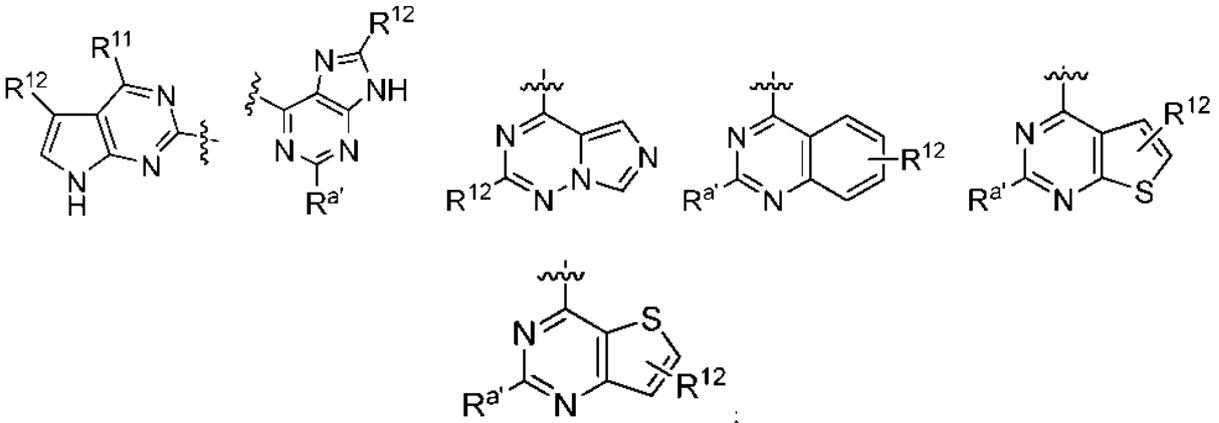
R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo o amino; cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo o heterocicloalquilo;

Wd se selecciona entre el grupo que consiste en

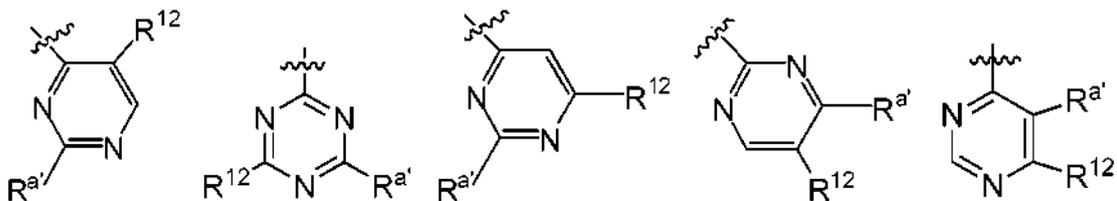




5

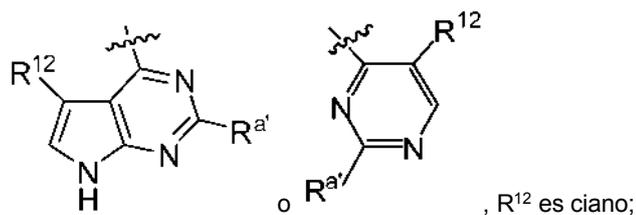


- 10 R¹¹ es hidrógeno, alquilo, halo, amino, amido, hidroxi, alcoxi, fosfato, urea o carbonato;
 R¹² es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquinilo, alquenilo, halo, -C(O)NH₂, arilo, heteroarilo, heterociclilo no aromático o cicloalquilo;
 R^{a'} es hidrógeno, alquilo, -NH₂, ciano o halógeno; o en el que W_d se selecciona entre el grupo que consiste en



15

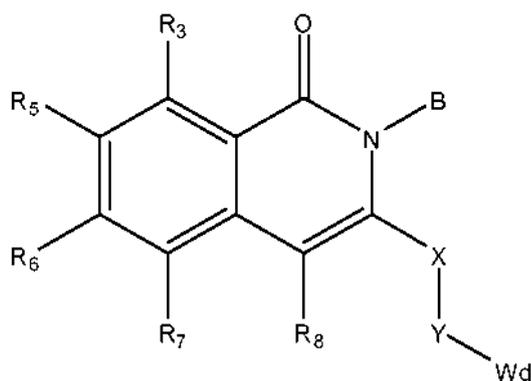
- R^{a'} es hidrógeno, halo, fosfato, urea, carbonato, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo; y
 20 R¹² es hidrógeno, alquilo, ciano, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, amino, ácido carboxílico, alcoxycarbonilo, amido, acilo o sulfonamido;
 o en el que W_d es



y cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno.

5

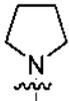
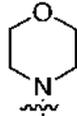
En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos de la siguiente Fórmula Ib):

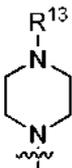


Fórmula (Ib).

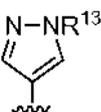
10

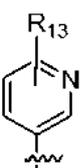
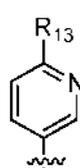
En algunas realizaciones, R³ es un heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, R³ es un heterociclo no aromático de 5 miembros. En algunas realizaciones, R³ es un arilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, R³ es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, R³ es un heterociclo no aromático de 6 miembros.

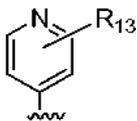
15 En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R³

es . En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

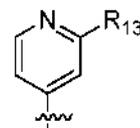
20

En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R¹³ es H. En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R¹³ es H. En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

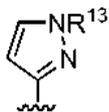


En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R¹³ es H. En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

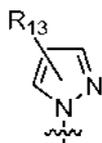


. En algunas

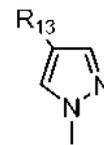
5



En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R¹³ es H.

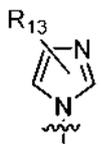


En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones R¹³ es H.

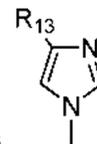


. En algunas

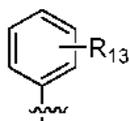
10



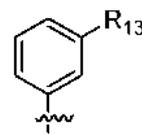
En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).



. En algunas realizaciones,

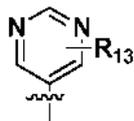


En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R¹³ es H. En algunas realizaciones, R¹³ es halógeno (por ejemplo, flúor).

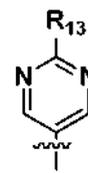


. En algunas

15



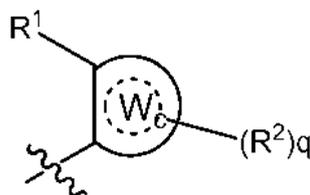
En determinadas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R³ es . En algunas realizaciones, R¹³ es H. En algunas realizaciones, R¹³ es alcoxi (por ejemplo, metoxi).



. En algunas

20

En determinadas realizaciones, B es hidrógeno. En determinadas realizaciones, un compuesto se proporciona de la fórmula previa en la que B es un resto de Fórmula II:



Fórmula II.

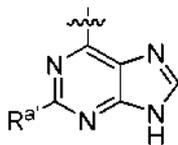
25

En algunas realizaciones, W_c es arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, W_c es arilo de 6 miembros (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, R² es halo (por ejemplo, flúor).

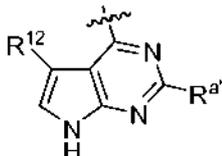
30

En algunas realizaciones, W_c es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

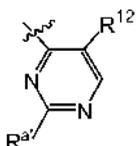
En determinadas realizaciones, Y está ausente. En algunas realizaciones, X es $-(CH(R^9))_z-$. En algunas realizaciones, z es 1. En algunas realizaciones, R^9 es independientemente hidrógeno. En algunas realizaciones, R^9 es independientemente alquilo (por ejemplo, metilo).



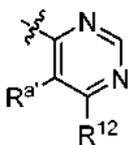
5 En determinadas realizaciones, W_d es . En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es $-NH_2$.



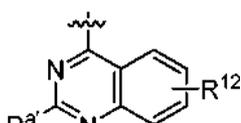
10 En algunas realizaciones, W_d es . En algunas realizaciones, R^{12} es halógeno (por ejemplo, flúor). En algunas realizaciones, R^{12} es ciano. En algunas realizaciones, R^{12} es $-C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno.



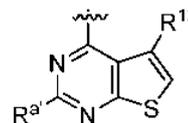
15 En algunas realizaciones, W_d es . En algunas realizaciones, R^a es $-NH_2$. En algunas realizaciones, R^{12} es halo (por ejemplo, flúor o yodo). En algunas realizaciones, R^{12} es ciano. En algunas realizaciones, R^{12} es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).



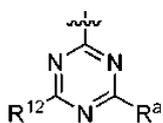
En determinadas realizaciones, W_d es . En algunas realizaciones, R^a es ciano. En algunas realizaciones, R^{12} es $-NH_2$.



20 En algunas realizaciones, W_d es . En algunas realizaciones, W_d es

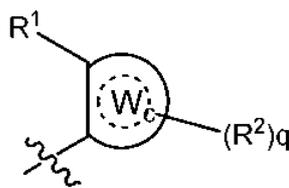


En determinadas realizaciones, W_d es . En algunas realizaciones, R^a es $-NH_2$. En algunas realizaciones, R^{12} es hidrógeno.



25 En determinadas realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^7 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^8 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

En ciertos aspectos, se proporciona un compuesto de fórmulas I o Ib en las que B es un resto de Fórmula II:



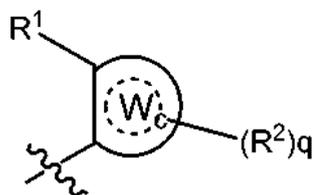
Fórmula II

30

en la que W_c es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo; q es un número entero de 0 o 1; R^1 es hidrógeno, alquilo o halo; R^2 es alquilo o halo; y R^3 es un heteroarilo de 5 miembros de un grupo heteroarilo de 6 miembros.

En ciertos aspectos, se proporciona un compuesto de fórmulas I o Ib en las que B es un resto de fórmula:

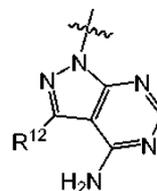
5



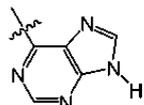
Fórmula II

10

en la que W_c es arilo o cicloalquilo. En diversas realizaciones, R^3 contiene uno o dos átomos de nitrógeno, con la condición de que pueden excluirse los heteroátomos no de nitrógeno. En varias realizaciones, R^3 es un grupo sustituido o sin sustituir seleccionado entre fenilo, piridina, pirazol, piperazina, imidazol y pirrolidina. Por ejemplo, el grupo R^3 puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6 o un halógeno.



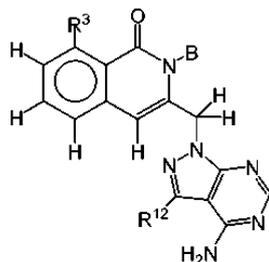
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Y está ausente y W_d es:



15

Y está presente y W_d es:

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto en el que el compuesto tiene una estructura de Fórmula IV-A:



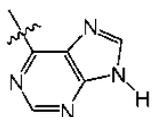
Fórmula IV-A

20

En determinadas realizaciones, R^{12} es heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico o heterociclilo no aromático. Por ejemplo, R^{12} puede ser un benzoxazol sustituido. En determinadas realizaciones, R^3 es un grupo sustituido o sin sustituir seleccionado entre piridina, pirazol, piperazina, y pirrolidina. El grupo R^3 puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6 o un halógeno.

25

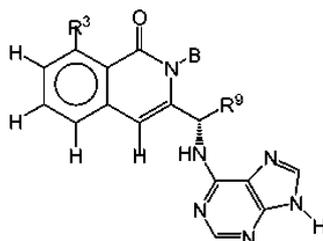
En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas anteriores en las que X es $-(CH(R^9))_z-$, en la que R^9 es metilo y $z = 1$; y W_d es



30

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el compuesto tiene un estereocentro, en el que dicho estereocentro puede ser una configuración estereoquímica (S) o una configuración estereoquímica (R). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto en el que el compuesto tiene una estructura de Fórmula V-A2:

35



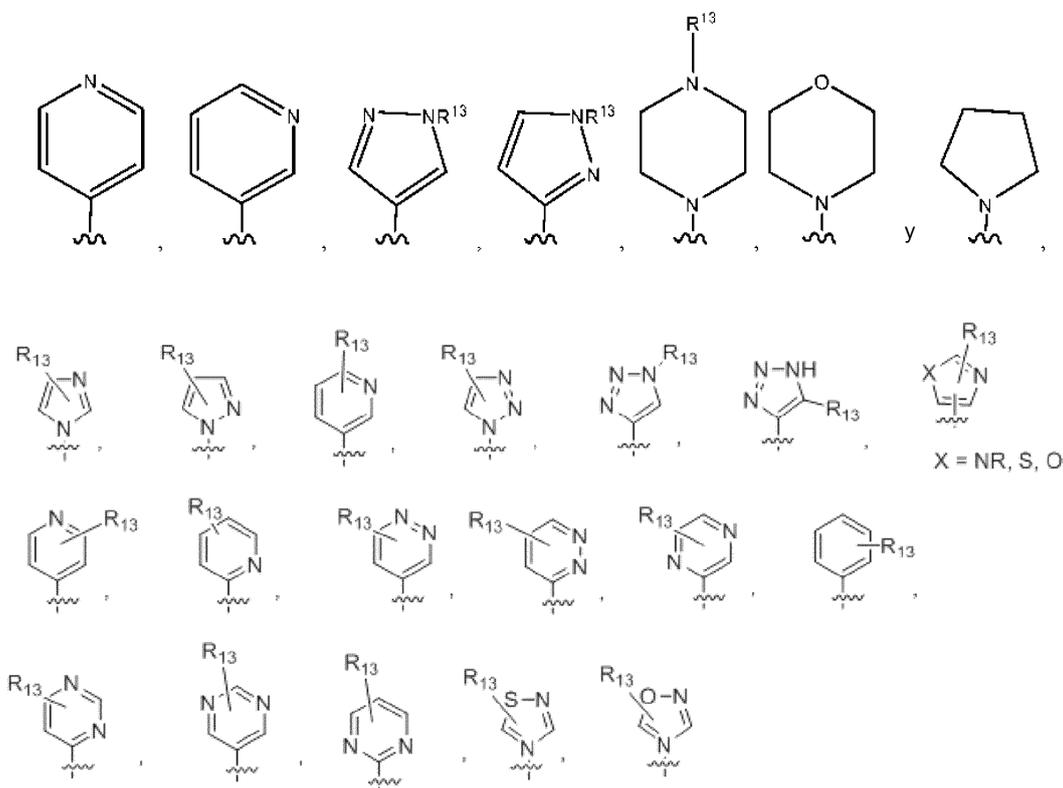
Fórmula V-A2

5 En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula V-A2) se presenta en una mezcla racémica (por ejemplo, menos de aproximadamente el 10 % del exceso enantiomérico de cualquiera de los estereoisómero R o S). En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula V-A2) se presenta en un exceso enantiomérico del estereoisómero R (por ejemplo, aproximadamente el 10 %, 50 %, 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o mayor). En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula V-A2) se presenta en un exceso enantiomérico del estereoisómero S (por ejemplo, aproximadamente el 10 %, 50 %, 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o mayor).

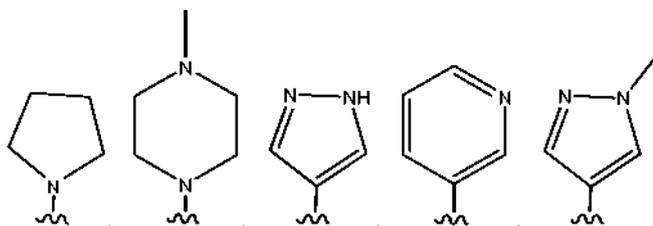
15 En determinadas realizaciones, R³ es fenilo, piridina, pirazol, piperazina, imidazol o pirrolidina, sustituido con 0, 1, 2 o 3 apariciones de R¹³. En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R¹³ es halógeno (por ejemplo, flúor).

20 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto en el que R³ se selecciona entre un heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre un grupo pirrol, un furano, un tiazol, un triazol, un tetrazol y un tiofeno; un heterociclo no aromático de 5 miembros seleccionado entre un grupo pirrolidina, un tetrahidrofurano y un tetrahidrotiofeno; un heteroarilo de 6 miembros seleccionado entre piridina, pirazina, pirimidina y piridazina; y un heterociclo no aromático de 6 miembros seleccionado entre piperidina, tetrahidropirano y tiano. En determinadas realizaciones, R³ se selecciona entre piridina, pirazol, piperazina y pirrolidina; cada uno de los cuales pueden sustituirse con 0, 1, 2 o 3 apariciones de R¹³. En algunas realizaciones, R³ puede sustituirse con R¹³, que es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo) o un halógeno (por ejemplo, flúor). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto en el que R³ se selecciona entre

25

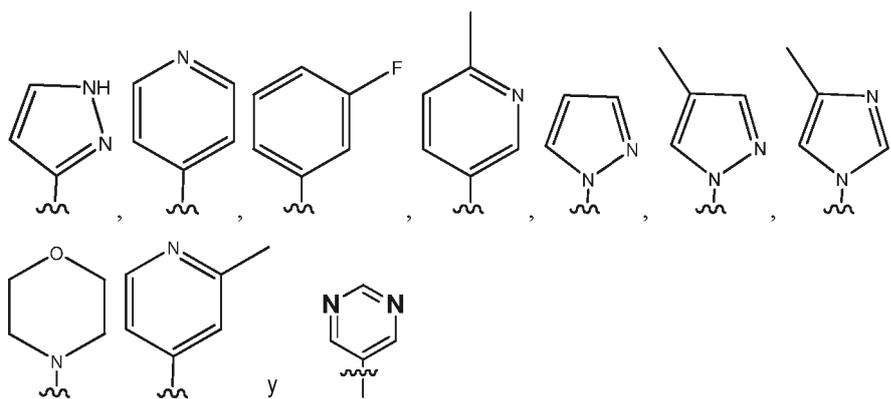


en los que R^{13} es H alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo) o halo (por ejemplo, flúor). En algunas realizaciones, R^{13} es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R^{13} es halo (por ejemplo, flúor).

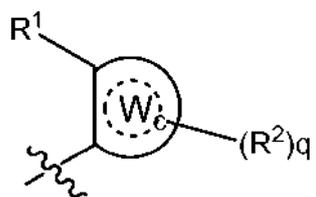


En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre:

5



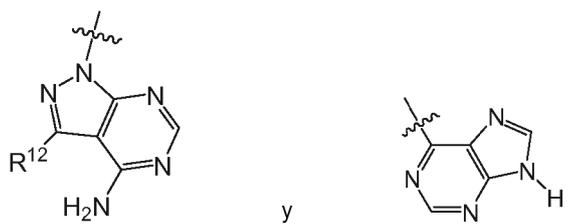
En determinadas realizaciones, B es un resto de Fórmula II:



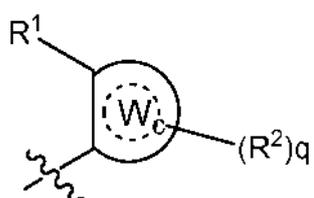
Fórmula II

10

en la que W_c es arilo o cicloalquilo. En determinadas realizaciones, W_d se selecciona entre



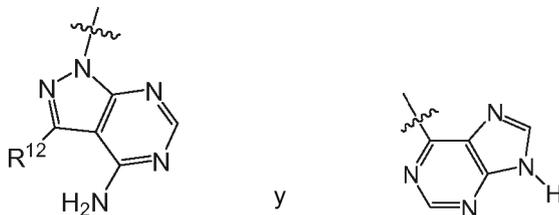
15 en la que R^3 puede seleccionarse entre piridina, pirazol, piperazina y pirrolidina; cada uno de los cuales puede sustituirse con 0, 1, 2 o 3 apariciones de R^{13} ; B puede ser un resto de Fórmula II:



Fórmula II

20

en la que W_c es arilo o cicloalquilo; y W_d se selecciona entre



5

En determinadas realizaciones, R^{13} es alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo, metilo) o un halógeno (por ejemplo, flúor).

10

15

20

En determinadas realizaciones, un compuesto como se divulga en el presente documento modula selectivamente de la isoforma delta fosfatidil inositol-3 cinasa (PI3 cinasa). En determinadas realizaciones, el compuesto inhibe selectivamente la delta isoforma sobre la beta isoforma. A modo de ejemplo no limitante, la proporción de selectividad puede ser mayor que un factor de aproximadamente el 10, mayor que un factor de aproximadamente el 50, mayor que un factor de aproximadamente el 100, mayor que un factor de aproximadamente el 200, mayor que un factor de aproximadamente el 400, mayor que un factor de aproximadamente el 600, mayor que un factor de aproximadamente el 800, mayor que un factor de aproximadamente el 1000, mayor que un factor de aproximadamente el 1500, mayor que un factor de aproximadamente el 2000, mayor que un factor de aproximadamente el 5000, mayor que un factor de aproximadamente el 10.000 o mayor que un factor de aproximadamente el 20.000, en la que la selectividad puede medirse por Cl_{50} , entre otros medios. En determinadas realizaciones, la actividad de Cl_{50} de la delta isoforma PI3 cinasa de un compuesto como se divulga en el presente documento puede ser menor que aproximadamente el 1000 nM, menor que aproximadamente el 100 nM, menor que aproximadamente el 10 nM o menor que aproximadamente el 1 nM.

25

30

En ciertas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprenden un compuesto tal como se describe en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un método para inhibir una fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3 cinasa) puede comprender poner en contacto la PI3 cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento. Dicha PI3 cinasa puede estar presente en una célula. La inhibición puede tener lugar en un sujeto que padece un trastorno seleccionado de entre cáncer, trastorno óseo, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmunitaria, enfermedad del sistema nervioso, enfermedad metabólica, enfermedad respiratoria, trombosis, y cardiopatía. Puede administrarse al sujeto un segundo agente terapéutico.

35

Se desvela un método de inhibición selectiva de una isoforma delta de fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3 cinasa) sobre la isoforma beta de PI3 cinasa en el que la inhibición tiene lugar en una célula. Ejemplos no limitantes de los métodos desvelados en el presente documento pueden comprender poner en contacto la isoforma delta de PI3 con una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica tal como se desvela en el presente documento. Dicho contacto puede producirse en una célula.

40

45

Se desvela un método de inhibición selectiva de una isoforma delta de fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3 cinasa) sobre la isoforma beta de PI3 cinasa en un sujeto que padece un trastorno seleccionado de entre cáncer, trastorno óseo, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmunitaria, enfermedad del sistema nervioso, enfermedad metabólica, enfermedad respiratoria, trombosis, y cardiopatía, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica a dicho sujeto. Un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno asociado con fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3 cinasa) puede comprender la modulación selectiva de la isoforma delta de fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3 cinasa) sobre la isoforma beta de PI3 cinasa mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica a dicho sujeto, en el que dicha cantidad es suficiente para la modulación selectiva de la isoforma delta de PI3 cinasa sobre la isoforma beta de PI3 cinasa.

Descripción detallada

50

Aunque se han discutido realizaciones específicas de la presente divulgación, la memoria descriptiva es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de esta divulgación se harán evidentes para los expertos en la técnica al revisar esta memoria descriptiva. El alcance total de la divulgación debe determinarse mediante referencia a las reivindicaciones, junto con el alcance total de éstas o sus equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con dichas variaciones.

55

Cuando se usen intervalos en el presente documento para propiedades físicas tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, se planea incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos y realizaciones específicas en los mismos. A menos que se indique otra cosa, se

entiende que todos los números que expresen cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y demás usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se modifican en todos los casos mediante la expresión "alrededor de". La expresión "alrededor de", cuando se refiera a un número o intervalo numérico significa que el número o el intervalo numérico al que se refiere es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error estadístico experimental), y, por tanto, el número o intervalo numérico puede variar desde, por ejemplo, pero sin limitarse a, entre 0,1 % y 15 % del número o intervalo numérico indicado. Por consiguiente, A menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la presente divulgación.

A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta memoria descriptiva.

Tal como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento, "agente" o "agente biológicamente activo" se refiere a un compuesto u otro resto biológico, farmacéutico o químico. Los ejemplos no limitantes incluyen moléculas orgánicas o inorgánicas simples o complejas, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, una vitamina, un derivado de vitamina, un carbohidrato, una toxina, o un compuesto quimioterápico, y metabolitos de los mismos. Pueden sintetizarse diversos compuestos, por ejemplo, moléculas y oligómeros pequeños (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos), y compuestos orgánicos sintéticos basados en diversas estructuras principales. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para exploración, tales como extractos vegetales o animales, y similares. Un experto en la materia puede reconocer fácilmente que no existe límite en cuanto a la naturaleza estructural de los agentes de esta divulgación.

El término "agonista" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o agente que tiene la capacidad de iniciar o mejorar una función biológica de una proteína o polipéptido diana, tal como aumentar la actividad o la expresión de la proteína o el polipéptido diana. Por consiguiente, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico de la proteína o polipéptido diana. Mientras que algunos agonistas en el presente documento interaccionan de forma específica con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos y/o agentes que inician o aumentan la actividad biológica de la proteína o el polipéptido diana mediante la interacción con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que es miembro el polipéptido diana también se incluyen de forma específica dentro de esta definición.

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan de forma indistinta, y se refieren a un compuesto o agente que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína o polipéptido diana, tal como inhibir la actividad o la expresión de la proteína o el polipéptido diana. Por consiguiente, los términos "antagonista" e "inhibidor" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína o polipéptido diana. Mientras que algunos antagonistas en el presente documento interaccionan de forma específica con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos y/o agentes que inhiben la actividad biológica de la proteína o el polipéptido diana mediante la interacción con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que es miembro la proteína o el polipéptido diana también se incluyen de forma específica dentro de esta definición. Los ejemplos no limitantes de la actividad biológica inhibida por un antagonista incluyen los asociados con el desarrollo, crecimiento, o diseminación de un tumor, o una respuesta inmunitaria no deseada como la que se manifiesta en una enfermedad autoinmunitaria.

Un "agente anticanceroso", "agente antitumoral" o "agente quimioterápico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes anticancerosos comprende los agentes quimioterápicos. "Quimioterapia" significa la administración de uno o más fármacos quimioterápicos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, incluyendo la administración intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal, o la inhalación o en forma de un supositorio.

La expresión "proliferación celular" se refiere a un fenómeno mediante el cual ha cambiado el número de células como resultado de una división. Esta expresión también abarca el crecimiento celular mediante el cual ha cambiado la morfología celular (por ejemplo, aumento de tamaño) consecuente con una señal proliferativa.

El término "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, tal como se usa en el presente documento, abarca la administración de dos o más agentes a un sujeto de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas, o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación planeada incluyendo, pero sin limitarse a, el tratamiento de la enfermedad, tal como se ilustra más adelante. La cantidad

terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación planeada (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y la afección patológica que se está tratando, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección patológica, la manera de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica. La expresión también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta concreta en las células diana, por ejemplo, reducción de la adhesión plaquetaria y/o la migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos concretos elegidos, la pauta de dosificación que se va a seguir, si se administra o no en combinación con otros agentes, el ritmo de administración, el tejido al que se administra, y el sistema físico de dispensación en el que se transporta.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", "paliar" y "mejorar" se usan de manera indistinta en el presente documento. Estos términos se refieren a un planteamiento para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo, pero sin limitarse a, beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejoría del trastorno subyacente que se esté tratando. Asimismo, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejoría en el paciente, independientemente de que el paciente pueda estar todavía afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad concreta, o a un paciente que refiera uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aun cuando no se haya efectuado un diagnóstico de esta enfermedad.

Un "beneficio terapéutico", tal como se usa esa expresión en el presente documento, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico tal como se ha descrito anteriormente. Un beneficio profiláctico incluye el retraso o la eliminación de la aparición de una enfermedad o afección, el retraso o la eliminación del comienzo de los síntomas de una enfermedad o afección, la ralentización, interrupción, o reversión del avance de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable del mismo es una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los sujetos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se proporcionan en el presente documento incluyen los procedentes de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido atóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. En algunas realizaciones, los ácidos orgánicos de los que pueden proceder las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales procedentes de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N+(C_{1-4} \text{alquilo})^4$. Los metales alcalinos o alcalinotérreos representativos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es apropiado, amonio, amonio cuaternario, y cationes amino atóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las bases orgánicas de las que pueden proceder las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico y similares, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se elige de entre sales de amonio, potasio, sodio, calcio, calcio y magnesio.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable de las mismas es un profármaco. Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para dar un compuesto desvelado o una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis (por ejemplo, hidrólisis en la sangre). En ciertos casos, un profármaco tiene propiedades físicas y/o de dispensación mejoradas con respecto al precursor. Los profármacos se diseñan típicamente para mejorar las propiedades farmacéuticas y/o farmacocinéticas asociadas con el precursor. El precursor suele ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., *Design of*

Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona una discusión sobre profármacos en Higuchi, T., *et al*, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. *Symposium Series*, vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987. Las ventajas de ejemplo de un profármaco pueden incluir, pero sin limitarse a, sus propiedades físicas, tales como mejor solubilidad en agua para la administración parenteral a pH fisiológico en comparación con el precursor, o mejora la absorción desde el tracto digestivo, o puede mejorar la estabilidad farmacológica durante el almacenamiento a largo plazo.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido de forma covalente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describen en el presente documento, pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escinden, bien en la manipulación rutinaria o bien *in vivo*, al precursor activo. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o un grupo mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un alcohol o acetamida, derivados de formamida y benzamida de un grupo amina funcional en el compuesto activo y similares.

Por ejemplo, si un compuesto divulgado o una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido, con un grupo, tal como alquilo (C₁-C₈), alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidin-, pirrolidin- o morfolin-alquilo (C₂-C₃).

De forma análoga, si un compuesto divulgado o una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo, tal como alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi)etilo (C₁-C₆)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo (C₁-C₆)etilo, alcoxicarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcoxicarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinoilo, alcanoil (C₁-C₆), α-aminoalcanoil (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo o α-aminoacil-α-aminoacilo, en los que cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(Oalquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto divulgado o una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto incorpora un grupo funcional amina, puede formarse un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo, tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en los que R y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural- α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY¹ en el que Y¹ es H, alquilo (C₁-C₆)alquilo o bencilo, -C(OY²)Y³ en el que Y² es alquilo (C₁-C₄) e Y³ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆), -C(Y⁴)Y⁵ en el que Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable de la misma es un tautómero. Como se usa en el presente documento, el término "tautómero" incluye dos o más compuestos resultantes interconvertibles a partir de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio de valencia (por ejemplo, un enlace sencillo a un doble enlace, un triple enlace a un enlace sencillo o viceversa). "Tautomerización" incluye tautomerización prototrópica o tautomerización de desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de la química ácido-base. "Tautomerización prototrópica" o "tautomerización de desplazamiento de protones" implica la migración de un protón acompañado de cambios en el orden de enlace. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluye temperatura, disolvente y pH. Cuando la tautomerización sea posible (por ejemplo, en disolución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona un par tautomérico) puede catalizarse por ácido o base o puede ocurrir sin la acción o presencia de un agente externo. Las tautomerizaciones ejemplares incluyen, pero sin limitación, ceto a enol; amida a -imida lactama a lactima; enamina a imina; y enamina a (una diferente) tautomerizaciones enamina. Un ejemplo específico de tautomerización de ceto-enol es la interconversión de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización, es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto tautomerization es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable de los mismos es un isómero. Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en que se disponen los átomos en el espacio. Tal como se usa en el presente documento, el término "isómero" incluye cualquiera y todos los isómeros y estereoisómeros geométricos. Por ejemplo, los "isómeros" incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros E y Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (d), isómeros (l), mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que se encuentran dentro del alcance de esta divulgación.

Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla de un par de enantiómeros en cualquier proporción puede conocerse como mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando es apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse bien mediante R o bien mediante S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) cuando rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

Ciertos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y pueden, por tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a su estequiometría absoluta, como (R)- o (S)-. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos los dichos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Pueden prepararse isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos, por ejemplo, usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de geometría asimétrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z.

El "exceso enantiomérico" o "% de exceso enantiomérico" de una composición puede calcularse usando la ecuación que se muestra a continuación. En el ejemplo que se muestra más adelante, una composición contiene un 90 % de un enantiómero, por ejemplo, el enantiómero S, y un 10 % del otro enantiómero, por ejemplo, el enantiómero R.

$$ee = (90-10)/100 = 80 \%$$

Por tanto, una composición que contiene un 90 % de un enantiómero y 10 % del otro enantiómero se dice que tiene un exceso enantiomérico del 80 %. Algunas de las composiciones descritas en el presente documento contienen un exceso enantiomérico de al menos alrededor del 50 %, 75 %, 90%, 95%, o 99 % del compuesto 1 (el enantiómero S). En otras palabras, las composiciones contienen un exceso enantiomérico del enantiómero S sobre el enantiómero R.

Por ejemplo, un isómero/enantiómero puede, en algunas realizaciones, proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también puede denominarse "enriquecido ópticamente". "Enriquecido ópticamente", tal como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto que se proporciona en el presente documento está formado por al menos alrededor de un 90 % en peso de un enantiómero. En otras realizaciones, el compuesto está formado por al menos alrededor del 95 %, 98%, o 99 % en peso de un enantiómero. Los enantiómeros pueden aislarse a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC), formación y cristalización de sales quirales, o prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, *Enantiomers, Racemates y Resolutions* (Jacques, Ed., Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); *Stereochemistry of Carbon Compounds* (E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962); y *Tables of Resolving Agents y Optical Resolutions* pag. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el principio activo, se prevé su uso en las composiciones terapéuticas, tal como se desvela en el presente documento. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones farmacéuticas.

La "transducción de señales" es un proceso durante el cual las señales estimuladoras o inhibitoras se transmiten al interior o dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una vía de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares que se identifican genéticamente en la misma vía específica de transducción de señales. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

La expresión "inhibición selectiva" o "inhibir de forma selectiva" aplicado a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad del agente para reducir de forma selectiva la actividad de señalización de la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, por medio de la interacción directa o indirecta con la diana. Por ejemplo, un compuesto que inhibe una isoforma de PI3K de forma selectiva sobre otra isoforma de PI3K tiene una actividad de al menos 2X contra una primera isoforma en relación con la actividad del compuesto contra la segunda isoforma (por ejemplo, al menos 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, o 100X,

El término "LLA-B" tal como se usa en el presente documento se refiere a la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B.

El "sujeto" al cual está prevista la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (es decir, un varón o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un lactante, un niño, un adolescente)

o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, un adulto de mediana edad o un adulto geriátrico)) y/u otros primates (por ejemplo, monos cinomolgos, monos *rhesus*, mamíferos, incluyendo mamíferos de interés comercial tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos, y/o perros; y/o aves, incluyendo aves de interés comercial tales como pollos, patos, gansos, y/o pavos.

"Radioterapia" significa exponer a un paciente, usando métodos y composiciones rutinarias conocidas por el facultativo, a emisores de radiación tales como, pero sin limitarse a, radionúclidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionúclidos de actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia lineal de energía (TLE) (*es decir*, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP, o radiación de alta energía, incluyendo sin limitación rayos X, rayos gamma, y neutrones.

La expresión "*in vivo*" se refiere a un evento que tiene lugar en el organismo de un sujeto.

La expresión "*in vitro*" se refiere a un evento que tiene lugar fuera del organismo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* abarca cualquier ensayo llevado a cabo fuera de un sujeto. Los ensayos *in vitro* abarcan ensayos a base de células en los cuales se emplean células, vivas o muertas. Los ensayos *in vitro* también abarcan un ensayo sin células en el cual no se emplean células intactas.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta divulgación.

La divulgación también acepta compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los que se citan en el presente documento, excepto porque uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que suele encontrarse en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos desvelados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos desvelados marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio (*es decir*, ^3H) y carbono-14 (*es decir*, ^{14}C) pueden permitir la facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (*es decir*, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior). Los compuestos desvelados marcados isotópicamente pueden prepararse en general sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos que también contienen proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Todas las variantes isotópicas de los compuestos, tal como se desvela en el presente documento, radiactivos o no, se abarcan dentro del alcance de la presente divulgación.

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados durante todo el documento:

PI3K = fosfoinosítido 3-cinasa; PI = fosfatidilinositol; PDK = fosfoinosítido dependiente de cinasa; DNA-PK = Ácido desoxirribonucleico dependiente de proteína cinasa; PTEN = fosfatasa y Tensina homólogo suprimido en el cromosoma diez; PIKK = fosfoinositida cinasa similar a cinasa; SIDA = Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = Virus inmunodeficiencia humana; Mel = Yoduro de metilo; POCl_3 = Oxicloruro de fósforo; KCNS = Isotiocianato de potasio; TLC = Cromatografía de capa fina; MeOH = Metanol; y CHCl_3 = Cloroformo.

"Alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que solamente consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1 - C_{10}). Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo", en el que no se designa un intervalo numérico. En algunas realizaciones, es un grupo alquilo C_1 - C_6 . Los grupos alquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, septilo, octilo, nonilo, decilo y similares. El alquilo se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. A menos que indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^3$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^3$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^3)_2$ (en el que t es 1 o 2) o $\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$ en el que cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilario" se refiere a un radical -(alquil)arilo en el que el arilo y alquilo son como se divulgan escriben en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente. El "alquilario" se enlaza a la estructura molecular precursora a través del grupo alquilo.

"Alquilheteroarilo" se refiere a un radical -(alquil)heteroarilo en el que el heteroarilo y alquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente. El "alquilheteroarilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través del grupo alquilo.

"Alquilheterocicloalquilo" se refiere a un radical -(alquil)heterociclilo en el que el alquilo y heterocicloalquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y alquilo respectivamente. El "alquilheterocicloalquilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través del grupo alquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contienen al menos un doble enlace, y que tienen de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₀). Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo C₂-C₅). El alquenilo se une a la estructura molecular precursora mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR³, -SR³, -OC(O)-R³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)N(R³)₂, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)^c(O)OR^a, -N(R³)^c(O)R³, -N(R³)^c(O)N(R³)₂, N(R³)^c(NR³)ⁿ(R³)₂, -N(R³)^s(O)_tR_a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tO_R³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R³)₂ (en el que t es 1 o 2) o PO₃(R³)₂, en el que cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenil-cicloalquilo" se refiere a un radical -(alquenil)cicloalquilo en el que el alquenilo y cicloalquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para alquenilo y cicloalquilo respectivamente. El "alquenil-cicloalquilo" se une a la estructura molecular precursora a través del grupo alquenilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contienen al menos un triple enlace, que tienen de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₁₀). Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede consistir de 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo C₂-C₅). El alquinilo se une a la estructura molecular precursora mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR³, -SR³, -OC(O)-R³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)N(R³)₂, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)C(O)OR³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)N(R³)₂, N(R³)C(NR³)N(R³)₂, -N(R³)S(O)_tR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tO_R³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R³)₂ (en el que t es 1 o 2) o PO₃(R³)₂, en el que cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinil-cicloalquilo" se refiere a un radical -(alquinil)cicloalquilo en el que el alquinilo y cicloalquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para alquinilo y cicloalquilo respectivamente. El "alquinil-cicloalquilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través del grupo alquenilo.

"Carboxaldehído" se refiere a un radical -(C=O)H.

"Carboxilo" se refiere a un radical -(C=O)OH.

"Ciano" se refiere a un radical -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno, y can estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo (es decir, cicloalquilo C₃-C₁₀). Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "3 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "3 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C₃-C₈. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C₃-C₅. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación los restos siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloseptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, norbomilo y similares. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras cíclicas puenteadas y espiro-condensadas que no contienen heteroátomos. El término también incluye grupos de anillos monocíclicos o policíclicos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de anillo adyacentes). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR³, -SR³, -OC(O)-R³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)N(R³)₂, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)C(O)OR³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)N(R³)₂, N(R³)C(NR³)N(R³)₂, -N(R³)S(O)_tR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R³)₂ (en el que t es 1 o 2) o PO₃(R³)₂, en el que cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Cicloalquil-alquenilo" se refiere a un radical -(cicloalquil)alquenilo en el que el cicloalquilo y heterocicloalquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y cicloalquilo respectivamente. El "cicloalquil-alquenilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través del grupo cicloalquilo.

"Cicloalquil-heterocicloalquilo" se refiere a un radical -(cicloalquil)heterociclicilo en el que el cicloalquilo y heterocicloalquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y cicloalquilo respectivamente. El "cicloalquil-heterocicloalquilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través del grupo cicloalquilo.

"Cicloalquil-heteroarilo" se refiere a un radical -(cicloalquil)heteroarilo en el que el cicloalquilo y heterocicloalquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y cicloalquilo respectivamente. El "cicloalquil-heteroarilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través del grupo cicloalquilo.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye de 1 a 10 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de los mismos, unidos a la estructura molecular precursora a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que contienen de uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, el alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo que abarca ambos alquilos de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el alquilo constituyente se sustituye (es decir, -O-(alquilo sustituido)). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el resto alquilo de un grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR³, SR³, -OC(O)-R³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)N(R³)₂, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)C(O)OR³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)N(R³)₂, N(R³)C(NR³)N(R³)₂, -N(R³)S(O)_tR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R³)₂ (en el que t es 1 o 2) o PO₃(R³)₂, en el que cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a la estructura molecular precursora a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número de átomos de carbono indicado. Por lo tanto, un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un engarce de carbonilo. "Alcoxicarbonilo inferior" se refiere a un grupo alcoxicarbonilo en el que la porción alquilo del grupo alcoxi es un grupo alquilo inferior. En algunas realizaciones, alcoxi C₁-C₄, es un grupo alcoxi que abarca ambos grupos alcoxi de cadena lineal y ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

La expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- en el que el grupo se une a la estructura molecular precursora a través de la funcionalidad carbonilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el resto alquilo de un grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR³, SR³, -OC(O)-R³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)N(R³)₂, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)C(O)OR³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)N(R³)₂, N(R³)C(NR³)N(R³)₂, -N(R³)S(O)_tR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR³ (en el que t es 1

o 2), $-S(O)_tN(R^3)_2$ (en el que t es 1 o 2) o $PO_3(R^3)_2$, en el que cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "Acilo" se refiere a grupos $R-C(O)-$, tales como (alquil)- $C(O)-$, (aril)- $C(O)-$, (heteroaril)- $C(O)-$, (heteroalquil)- $C(O)-$, y (heterocicloalquil)- $C(O)-$, en el que el grupo se une a la estructura molecular precursora a través de la funcionalidad carbonilo. En algunas realizaciones, es un radical acilo C_1-C_{10} que se refiere al número total de cadenas o átomos de anillo de la porción alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo alquilo más el carbono del carbonilo de acilo, es decir, un acilo C_4 tiene otros tres anillos o átomos de cadena más el carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, el heteroanillo o los átomos de cadena contribuyen al número total de cadenas o átomos de anillo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el "R" de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^3$, SR^3 , $-OC(O)-R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)OR^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$, $N(R^3)C(NR^3)N(R^3)_2$, $-N(R^3)S(O)_tR^3$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^3$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^3)_2$ (en el que t es 1 o 2) o $PO_3(R^3)_2$, en el que cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Aciloxi" se refiere a un radical $R(C=O)O-$ en el que "R" es alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, que son como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, es un radical aciloxi C_1-C_4 que se refiere al número total de átomos de anillo cadena de la porción alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxi más el carbono de acilo del carbonilo, es decir, tiene otros tres anillos o átomos de cadena más el carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, el heteroanillo o cadena de átomos contribuye al número total de cadenas o átomos de anillo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el "R" de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^3$, $-SR^3$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^3)_2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)OR^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$, $N(R^3)C(NR^3)N(R^3)_2$, $-N(R^3)S(O)_tR^3$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^3$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^3)_2$ (en el que t es 1 o 2) o $PO_3(R^3)_2$, en el que cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35 "Amino" o "amina" se refiere a un grupo radical $-N(R^3)_2$, en el que cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva. Cuando un grupo $-N(R^3)_2$ tiene dos R^3 distintos de hidrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, $-N(R^3)_2$ se entiende que incluye, pero sin limitación a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^3$, $-SR^3$, $-OC(O)-R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)OR^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$, $N(R^3)C(NR^3)N(R^3)_2$, $-N(R^3)S(O)_tR^3$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^3$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^3)_2$ (en el que t es 1 o 2) o $PO_3(R^3)_2$, en el que cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

50 La expresión "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos $-N^+(H)(R^3)O^m$, y $-N^+(R^3)(R^3)O^m$, R^3 como se ha descrito anteriormente, en el que el N-óxido se enlaza a la estructura molecular precursora a través del átomo de N. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. La persona experta en la materia está familiarizada con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

55 "Amida" o "amido" se refiere a un resto químico con fórmula $-C(O)N(R)_2$ o $-NRC(O)R$, en el que R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (enlazado a través de un anillo de carbono), restos que cada uno los cuales pueden estar en sí mismos opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones es un amido C_1-C_4 o un radical amida, que incluye el carbonilo amida en el número total de carbonos en el radical. El R_2 de $-N(R)_2$ de la amida can puede opcionalmente tomarse con el nitrógeno al que se une para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes como se describen en el presente documento para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Una amida puede ser un aminoácido o una molécula peptídica unida a un compuesto de Fórmula (I), con lo que forma un profármaco. Cualquier cadena secundaria amina, hidroxi o carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento pueden transformarse en un grupo amida. Los procedimientos y grupos específicos para fabricar tales amidas son conocidos por los expertos en la materia y pueden fácilmente encontrarse

en fuentes de referencia, tales como Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999.

"Aromático" o "arilo" se refiere a un radical con seis a diez átomos de anillo (por ejemplo, aromático C₆-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo y naftilo). Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituido y que tienen las valencias libres en átomos de anillo se nombran como radicales de fenileno sustituido. Los radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales de hidrocarburo policíclico univalente cuyos nombres acaban en "-ilo" por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir del átomo de carbono con la valencia libre se nombran por la adición de "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "6 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "6 a 10 átomos de anillo" significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos de anillo, 7 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de anillo. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares de átomos de anillo adyacentes). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR³, -SR³, -OC(O)-R³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)N(R³)₂, -C(O)N(R³)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R³)C(O)N(R³)₂, N(R³)C(NR³)N(R³)₂, -N(R³)S(O)_tR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) o PO₃(R^a)₂, en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un radical (aril)alquilo- en el que el arilo y alquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente. El "aralquilo/arilalquilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través del grupo alquilo.

Como se usa en el presente documento, un "enlace covalente" o "enlace directo" se refiere a un enlace sencillo que junta dos grupos.

"Éster" se refiere a un radical químico de fórmula COOR, en el que R se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (enlazado a través de un anillo de carbono). Cualquier cadena secundaria amina, hidroxilo o carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento pueden esterificarse. Los procedimientos y grupos específicos para fabricar tales ésteres son conocidos por los expertos en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia, tales como Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) o PO₃(R^a)₂, en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales de flúor, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Halo", "haluro" o, como alternativa, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en el que el halo es flúor.

"Heteroalquilo" "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen radicales alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos y que tiene uno o más átomos de la cadena del esqueleto seleccionados a partir de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Puede darse un intervalo numérico, por ejemplo, heteroalquilo C₁-C₄ que se refiere a la longitud de la cadena en total, que en este ejemplo es de 4 átomos de longitud. Por ejemplo, un radical -CH₂OCH₂CH₃ se denomina como un heteroalquilo "C₄", que incluye el centro heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena de átomos. La conexión al resto de la estructura molecular precursora puede ser a través de un heteroátomo o un carbono en la cadena heteroalquilo. Un grupo heteroalquilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a,

$-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2) o $PO_3(R^a)_2$, en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicliilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "Heteroalquilarilo" se refiere a un radical $-(\text{heteroalquil})\text{arilo}$ en el que el heteroalquilo y arilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y arilo respectivamente. El "heteroalquilarilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través de un átomo de carbono del grupo heteroalquilo.

10 "Heteroalquilheteroarilo" se refiere a un radical $-(\text{heteroalquil})\text{heteroarilo}$ radical en el que el heteroalquilo y heteroarilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y heteroarilo respectivamente. El "heteroalquilheteroarilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través de un átomo de carbono del grupo heteroalquilo.

15 "Heteroalquilheterocicloalquilo" se refiere a un radical $-(\text{heteroalquil})\text{heterocicloalquilo}$ en el que el heteroalquilo y heteroarilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y heterocicloalquilo respectivamente. El "heteroalquilheterocicloalquilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través de un átomo de carbono del grupo heteroalquilo.

20 "Heteroalquilocicloalquilo" se refiere a un radical $-(\text{heteroalquil})\text{cicloalquilo}$ en el que el heteroalquilo y cicloalquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y cicloalquilo respectivamente. El "heteroalquilocicloalquilo" se enlaza a la estructura molecular precursora a través de un átomo de carbono del grupo heteroalquilo.

"Heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático" se refiere a un radical aromático de 5 a 18 miembros (por ejemplo, heteroarilo C_5-C_{13}) que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "5 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "5 a 18 átomos de anillo" significa que el grupo heteroarilo puede consistir de 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos de anillo. Los radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales heteroarilo univalente cuyos nombres acaban en "-ilo" por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir del átomo con la valencia libre se nombran por la adición de "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o no condensado. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo se oxida opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo se une a la estructura molecular precursora a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[6][1.4]dioxepinilo, benzo[b][1.4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopirranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4.6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4.5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6.7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4.5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4.5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un resto heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^3$, $-SR^3$, $-OC(O)-R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-N(R^3)C(O)OR^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_tR^3$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^3$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^3)_2$ (en el que t es 1 o 2) o $PO_3(R^3)_2$, en el que cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicliilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

65

El heteroarilo sustituido incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

5 "Heterociclilo" se refiere a cualquier resto monocíclico o policíclico, radical aromático de 3 a 18 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, los restos heterociclilo pueden ser aromáticos o no aromáticos. Un grupo heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "3 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "5 a 18 átomos de anillo" significa que el grupo heterociclilo puede consistir en 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos de anillo. Los radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres acaban en "-ilo" por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir del átomo con la valencia libre se nombran por la adición de "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piperidina con dos puntos de unión es un piperidilideno. Un resto heterociclilo que contiene N se refiere a un grupo no aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heterociclilo policíclico puede ser condensado o no condensado. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heterociclilo se oxida opcionalmente. 15 Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo se une a la estructura molecular precursora a través de cualquier átomo del anillo o anillos. A menos que se indique otra cosa, los restos de heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR³, -SR³, -OC(O)-R³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)C(O)OR³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)S(O)_tR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R³)₂ (en el que t es 1 o 2) o PO₃(R³)₂, en el que cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. 20

25 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical -(heteroaril)alquilo en el que el heteroarilo y alquilo son como se divulgan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroarilo y alquilo respectivamente. El "heteroarilalquilo" se une a la estructura molecular precursora a través de cualquier átomo del grupo heteroarilo.

30 "Heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo no aromático, estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "3 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "3 a 18 átomos de anillo" significa que el grupo heterocicloalquilo puede consistir en 3 átomos de anillo, 4 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos de anillo. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C₅-C₁₀. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C₃-C₁₀. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está parcial o totalmente saturado. El heterocicloalquilo puede unirse al grupo molecular precursor a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1.3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroisindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un resto heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente incluyen: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR³, -SR³, -OC(O)-R³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)C(O)OR³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)S(O)_tR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR³ (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R³)₂ (en el que t es 1 o 2) o PO₃(R³)₂, en el que cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. 35 40 45 50

55 "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillo bicíclico en el que un anillo no aromático, tal como un anillo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, que tiene usualmente de 3 a 7 átomos de anillo, opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno y es no aromático.

60 "Resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. En los restos químicos, a menudo se reconocen entidades químicas incrustadas en o añadidas a la molécula.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

65 "Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que, en las condiciones de reacción, escindirán a partir del material de partida, promoviendo por lo tanto la reacción en un sitio especificado. Los ejemplos adecuados no limitantes de tales grupos a menos que se indique otra cosa incluyen grupos halógeno átomos, mesiloxi, p-nitrobenzensulfoniloxi y tosiloxi.

"Grupo protector" tiene el significado asociado convencionalmente con él en síntesis orgánica, es decir, un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional, tal que una reacción química puede realizarse selectivamente en otro sitio reactivo sin proteger y tal que el grupo puede retirarse fácilmente después de completarse la reacción selectiva. Se divulgan una diversidad de grupos protectores, por ejemplo, en T.H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Por ejemplo, una forma protegida de hidroxilo es en la que al menos uno de los grupos hidroxilo presente en un compuesto está protegido con un grupo hidroxilo protector. De forma análoga, las aminas y otros grupos reactivos pueden protegerse de manera similar.

"Sustituido" significa que el grupo referenciado puede sustituirse con uno o más grupos adicionales individualmente y seleccionarse independientemente entre acilo, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, carbohidrato, carbonato, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, éster, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, oxo, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, fosfato, sililo, sulfínilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea y amino, que incluyen grupos amino mono y disustituídos, y los derivados protegidos de los mismos. Los grupos amino disustituídos abarcan los que forman un anillo junto con el nitrógeno del grupo amino, tal como, por ejemplo, morfolino. Los sustituyentes en sí mismos pueden sustituirse, por ejemplo, un sustituyente cicloalquilo puede tener un haluro sustituido en uno o más anillos de carbono y similares. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la materia y pueden encontrarse en las referencias, tales como Greene and Wuts, anteriores.

"Sulfanilo" se refiere a los grupos: -S-(alquilo opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfínilo" se refiere a los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(amino opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfonilo" se refiere a los grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

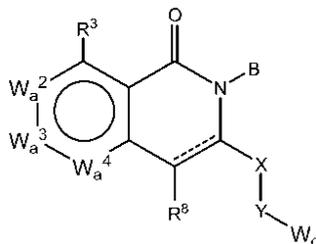
"Sulfonamidilo" o "sulfonamido" se refiere a un radical -S(=O)₂-NRR o -N(R)-S(=O)₂-, en el que cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un anillo de carbono) y heterocicloalquilo (enlazado a través de un anillo de carbono). Los grupos R en -NRR del radical -S(=O)₂-NRR puede tomarse junto con el nitrógeno al que se une para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. En algunas realizaciones, es un sulfonamido C₁-C₁₀, en el que cada R en sulfonamido contiene 1 carbono, 2 carbonos, 3 carbonos o 4 carbonos en total. Un grupo sulfonamido está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes descrito para alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

"Sulfoxilo" se refiere a un radical -S(=O)₂OH.

"Sulfonato" se refiere a un radical -S(=O)₂-OR, en el que R se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (enlazado a través de un anillo de carbono). Un grupo sulfonato está opcionalmente sustituido en R con uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo respectivamente.

Donde se especifican los grupos sustituyentes por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de la escritura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH₂O- es equivalente a -OCH₂-.

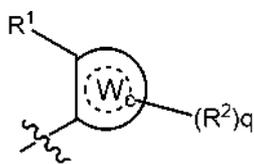
En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en la que
 W_a^2 es CR^5 o N; W_a^3 es CR^6 o N; W_a^4 es CR^7 o N; en el que no más de dos átomos de anillo adyacentes seleccionados
 entre W_a^2 , W_a^3 , y W_a^4 son heteroátomos;
 B es hidrógeno, alquilo, amino, heteroalquilo o un resto de fórmula II:

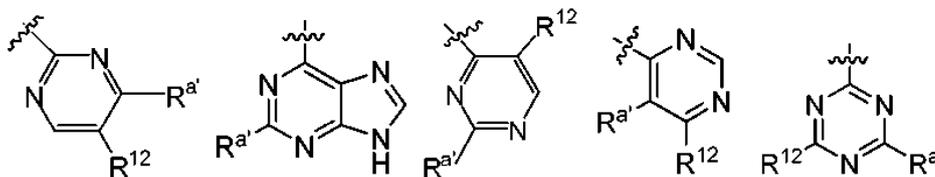
10

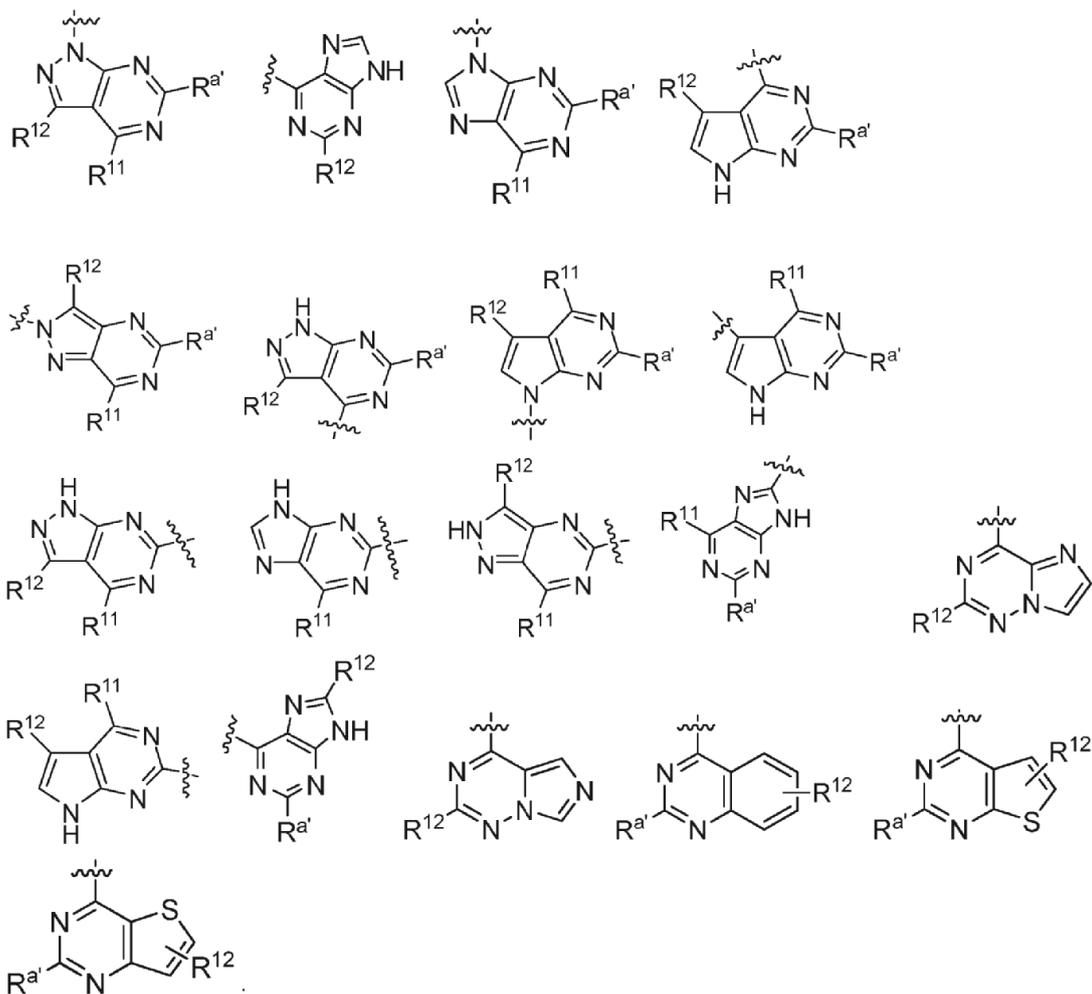


Fórmula II

- 15 en la que W_c es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, y
 q es un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4;
 X está ausente o $-(CH(R^9))_z-$, y z es un número entero de 1, 2, 3 o 4;
 Y está ausente, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)(CHR^9)_z-$, $-N(R^9)-$,
 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ o $-N(R^9)C(R^9)_z-$, y z es un número entero de 1, 2, 3 o 4;
 20 R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amido, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano o nitro;
 cada R^2 es independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro,
 fosfato, urea o carbonato;
 R^3 es un heteroarilo de 5 miembros, un heterociclo no aromático de 5 miembros, un arilo de 6 miembros, un heteroarilo
 de 6 miembros o un heterociclo no aromático de 6 miembros; en el que cada uno de los sustituyentes anteriores
 25 puede sustituirse con 0, 1, 2 o 3 R^{13} ;
 R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo o amino;
 cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo o heterocicloalquilo;
 W_d se selecciona entre el grupo que consiste en

30





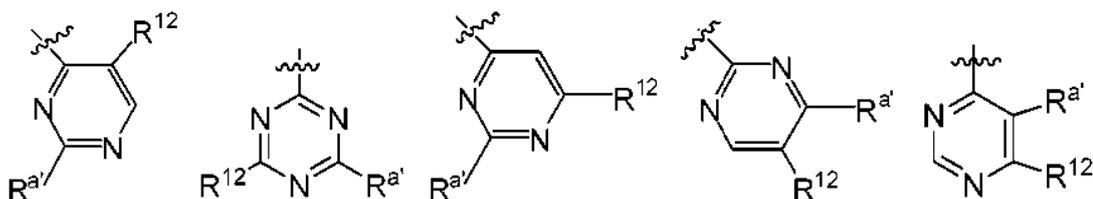
R¹¹ es hidrógeno, alquilo, halo, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, fosfato, urea o carbonato;

R¹² es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquínilo, alquénilo, halo, -C(O)NH₂, arilo, heteroarilo, heterociclilo no aromático o cicloalquilo;

5

R^{a'} es hidrógeno, alquilo, -NH₂, ciano o halógeno;

o en el que W_d se selecciona entre el grupo que consiste en



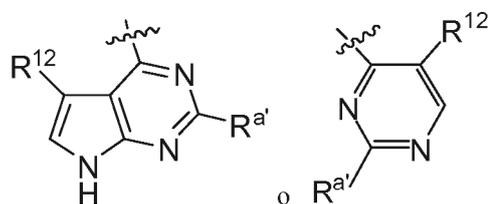
10

R^{a'} es hidrógeno, halo, fosfato, urea, carbonato, amino, alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo; y

R¹² es hidrógeno, alquilo, ciano, alquínilo, alquénilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, amino, ácido carboxílico, alcóxicarbonilo, amido, acilo o sulfonamido;

15

o en el que W_d es

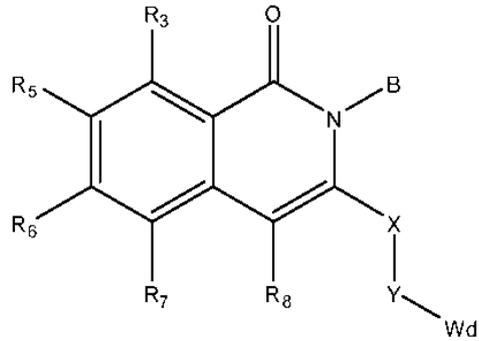


, R¹² es ciano;

y cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención proporcionado puede ser un compuesto de Fórmula (Ib):

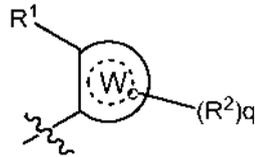
5



Fórmula (Ib).

En algunas realizaciones, B es un resto de Fórmula II:

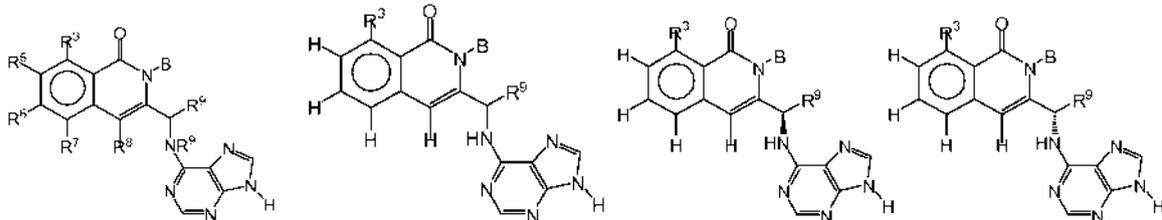
10



Fórmula II.

La divulgación también proporciona compuestos de Fórmula I que tienen una estructura de cualquiera de las Fórmulas V, V-A, V-A1, V-A2, V-B, VI, VI-A, VII-A, VII-A1, VII-A2, VIII-A, VIII-A1, VIII-A2, IX-A, IX-A1, IX-A2, XI-A, XI-A1, XI-A2, XIII-A, XIII-A1, XIII-A2, XIV-A, XIV-A1, XIV-A2, XV-A, XV-A1, XV-A2, XVI-A, XVI-A1, XVI-A2, XVIII-A, XVIII-A1, XVIII-A2, XIX-A, XIX-A2, XIX-A3, XX-A, XX-A2, XX-A3, XXI-A, XXI-A2 y XXI-A3,;

15

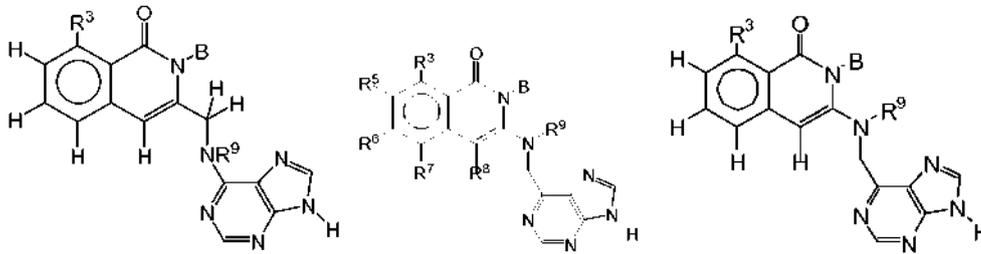


Fórmula V

Fórmula V-A

Fórmula V-A1

Fórmula V-A2

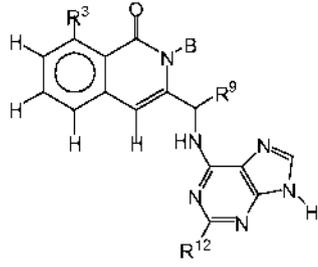


Fórmula V-B

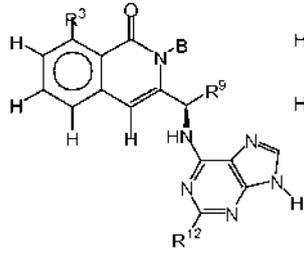
Fórmula VI

Fórmula VI-A

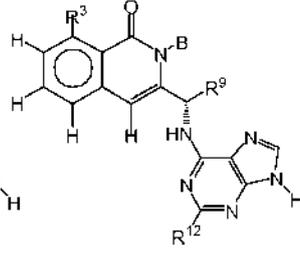
20



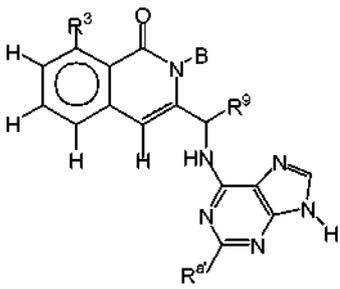
Fórmula VII-A



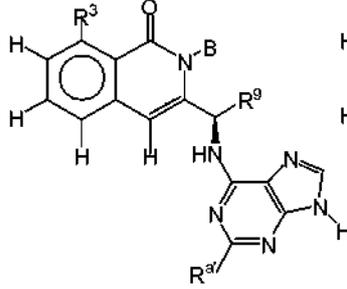
Fórmula VII-A1



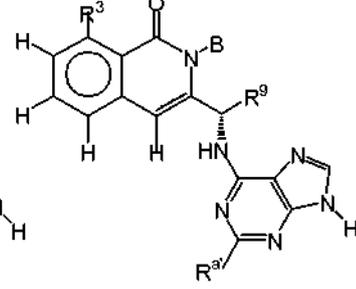
Fórmula VII-A2



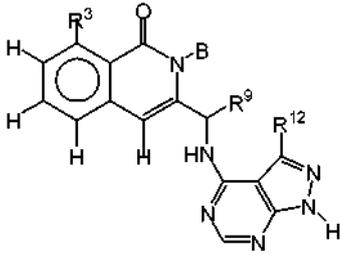
Fórmula VIII-A



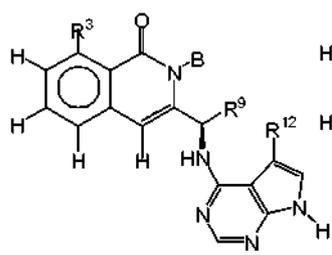
Fórmula VIII-A1



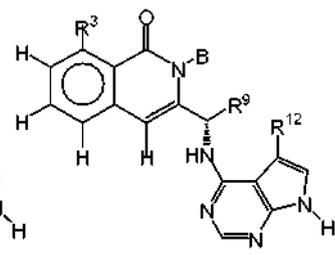
Fórmula VIII-A2



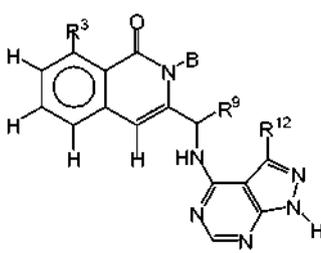
Fórmula IX-A



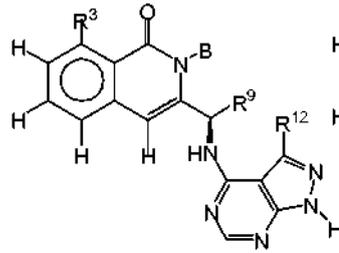
Fórmula IX-A1



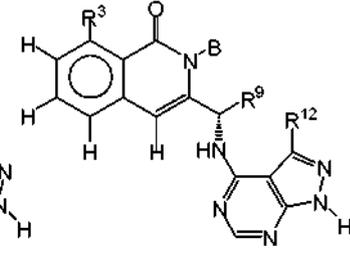
Fórmula IX-A2



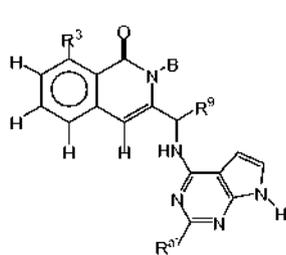
Fórmula XI-A



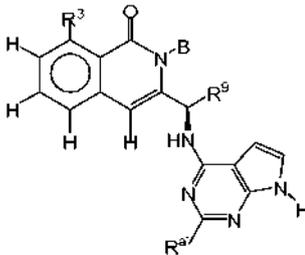
Fórmula XI-A1



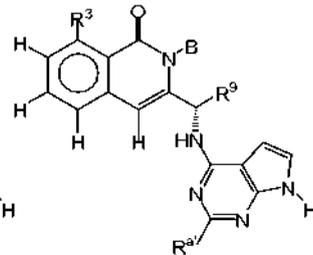
Fórmula XI-A2



Fórmula XIII-A



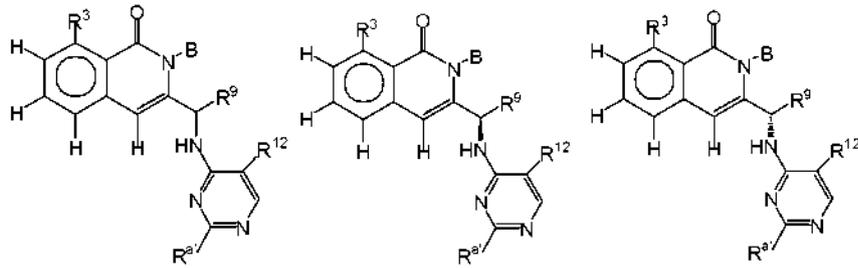
Fórmula XIII-A1



Fórmula XIII-A2

5

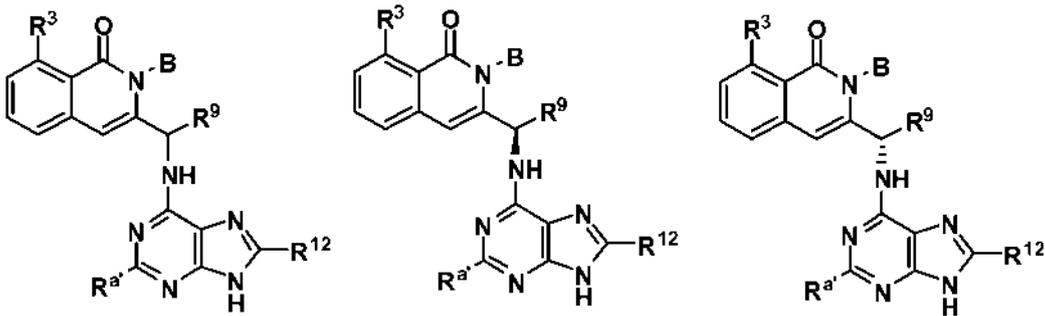
10



Fórmula XIV-A

Fórmula XIV-A1

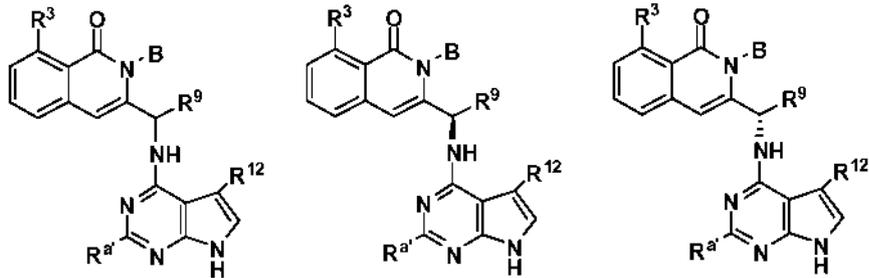
Fórmula XIV-A2



Fórmula XV-A

Fórmula XV-A1

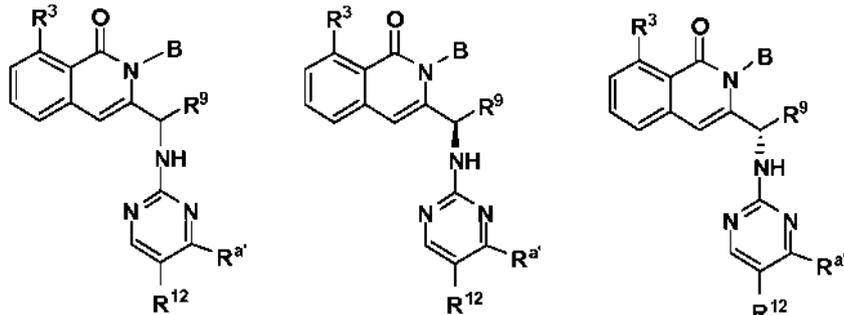
Fórmula XV-A2



Fórmula XVI-A

Fórmula XVI-A1

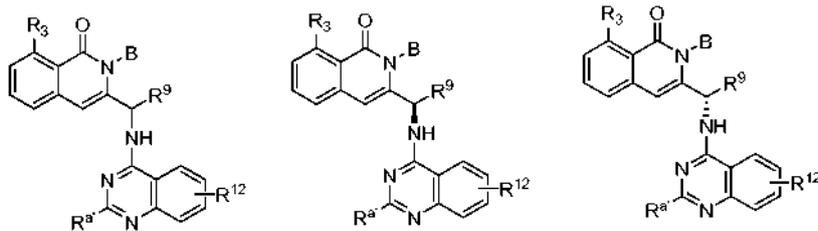
Fórmula XVI-A2



Fórmula XVIII-A

Fórmula XVIII-A1

Fórmula XVIII-A2



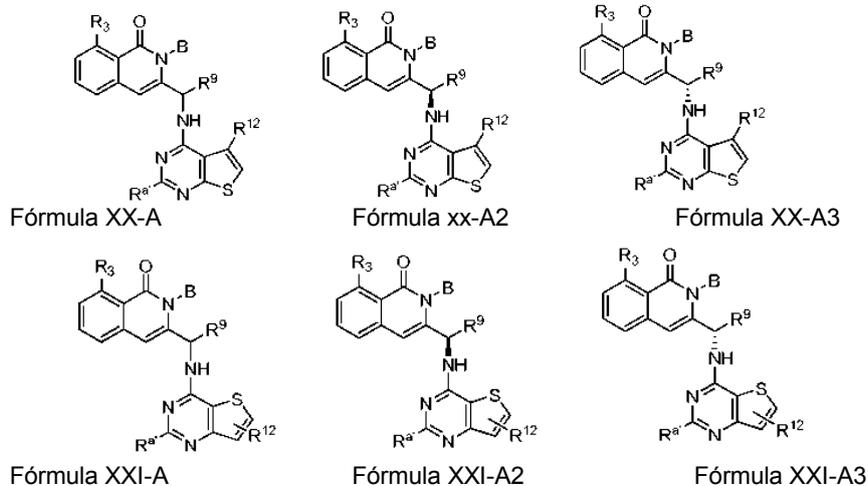
Fórmula XIX-A

Fórmula XIX-A2

Fórmula XIX-A3

5

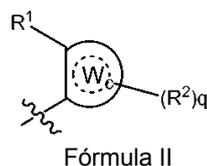
10



5 Cualquiera de los elementos divulgados y sus sustituyentes para los compuestos de Fórmula I pueden usarse en cualquier combinación.

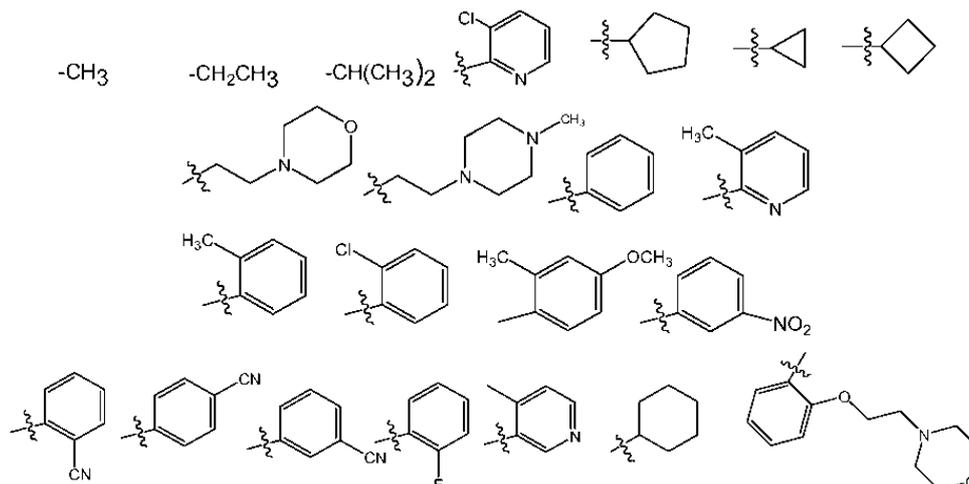
10 En algunas realizaciones, B es alquilo sin sustituir o sustituido, que incluye pero sin limitación $-(CH_2)_2-NR^aR^a$, en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo o NR^aR^a se combinan juntos para formar un resto cíclico, que incluye pero sin limitación piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. En algunas realizaciones, B es amino sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, B es heteroalquilo sin sustituir o sustituido.

15 En algunas realizaciones, B es un resto de Fórmula II:

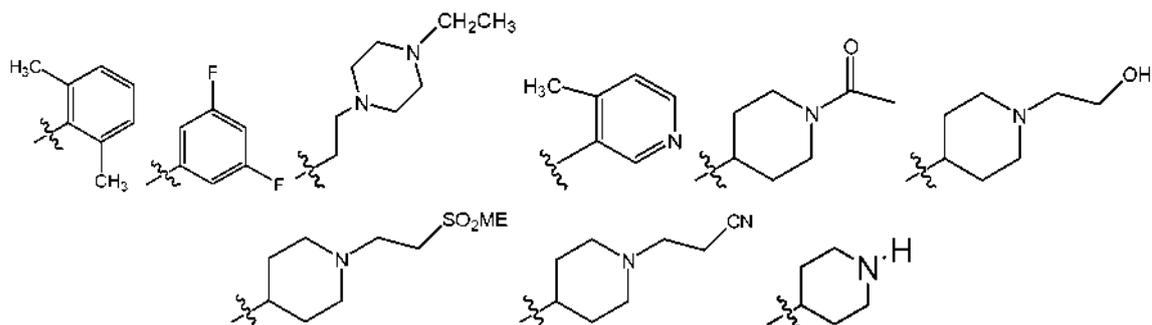


20 y en la que W_c se selecciona entre arilo sin sustituir o sustituido, fenilo sustituido, heteroarilo sin sustituir o sustituido que incluye, pero sin limitación, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo o pirazin-2-ilo, heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido, heteroarilo bicíclico sin sustituir o sustituido, un heteroarilo que comprende dos heteroátomos como átomos de anillo, heteroarilo sin sustituir o sustituido que comprenden un átomo de nitrógeno de anillo, un heteroarilo que comprende dos átomos de nitrógeno de anillo, un heteroarilo que comprende un nitrógeno y un azufre como átomos de anillo, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido que incluye, pero sin limitación, morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo y piperidinilo o cicloalquilo sin sustituir o sustituido que incluye, pero sin limitación, ciclopentilo y ciclohexilo.

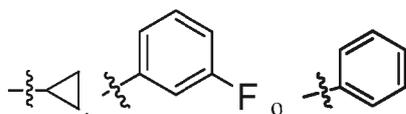
En algunas realizaciones, B es uno de los siguientes restos:



30



En algunas realizaciones, B es uno de los siguientes restos:



5

En algunas realizaciones, B se sustituye con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi o sulfonamido, puede sustituirse en sí mismo.

10

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, alquenilo sin sustituir o sustituido, alquinilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido y heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es arilo sin sustituir o sustituido, arilalquilo sin sustituir o sustituido, heteroarilo sin sustituir o sustituido o heteroarilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi sin sustituir o sustituido, amido sin sustituir o sustituido o amino sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es acilo sin sustituir o sustituido, sin aciloxi sin sustituir o sustituido, alcocarbonilo sin sustituir o sustituido o sulfonamido sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es halo que incluye -Cl, -F, -I y -Br. En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre ciano, hidroxilo, nitro, fosfato sin sustituir o sustituido, urea sin sustituir o sustituido y carbonato.

15

20

En algunas realizaciones, cuando R¹ es alquilo, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

25

En algunas realizaciones, cuando R¹ es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo, sulfonamido o hidroxilo, R¹ se sustituye con fosfato, urea sin sustituir, urea sustituida, ácido carbónico o carbonato.

30

En algunas realizaciones, cuando R¹ es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo o sulfonamido, R¹ se sustituye con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo o sulfonamido, puede sustituirse en sí mismo.

35

En algunas realizaciones, q es un número entero de 0. En algunas realizaciones, q es un número entero de 1. En algunas realizaciones, q es un número entero de 2. En algunas realizaciones, q es un número entero de 3. En algunas realizaciones, q es un número entero de 4.

40

En algunas realizaciones, R² se selecciona entre alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, alquenilo sin sustituir o sustituido, alquinilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido y heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R² es arilo sin sustituir o sustituido, arilalquilo sin sustituir o sustituido, heteroarilo sin sustituir o sustituido o heteroarilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R² es alcoxi sin sustituir o sustituido, amido sin sustituir o sustituido o amino sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R² es acilo sin sustituir o sustituido, aciloxi sin sustituir o sustituido, alcocarbonilo sin sustituir o sustituido o sulfonamido sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R² es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R² se selecciona entre ciano, hidroxilo, nitro, un ácido carbónico y un carbonato. En algunas realizaciones, R² es fosfato sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R² es urea sin sustituir o sustituido. En

45

algunas realizaciones, cuando R^2 es alquilo, R^2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

5 En algunas realizaciones, cuando R^2 es alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido o hidroxilo, está sustituido con fosfato, sustituido con urea o sustituido con carbonato.

10 En algunas realizaciones, cuando R^2 es alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo o sulfonamido, R^2 está sustituido con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo o sulfonamido, puede sustituirse en sí mismo.

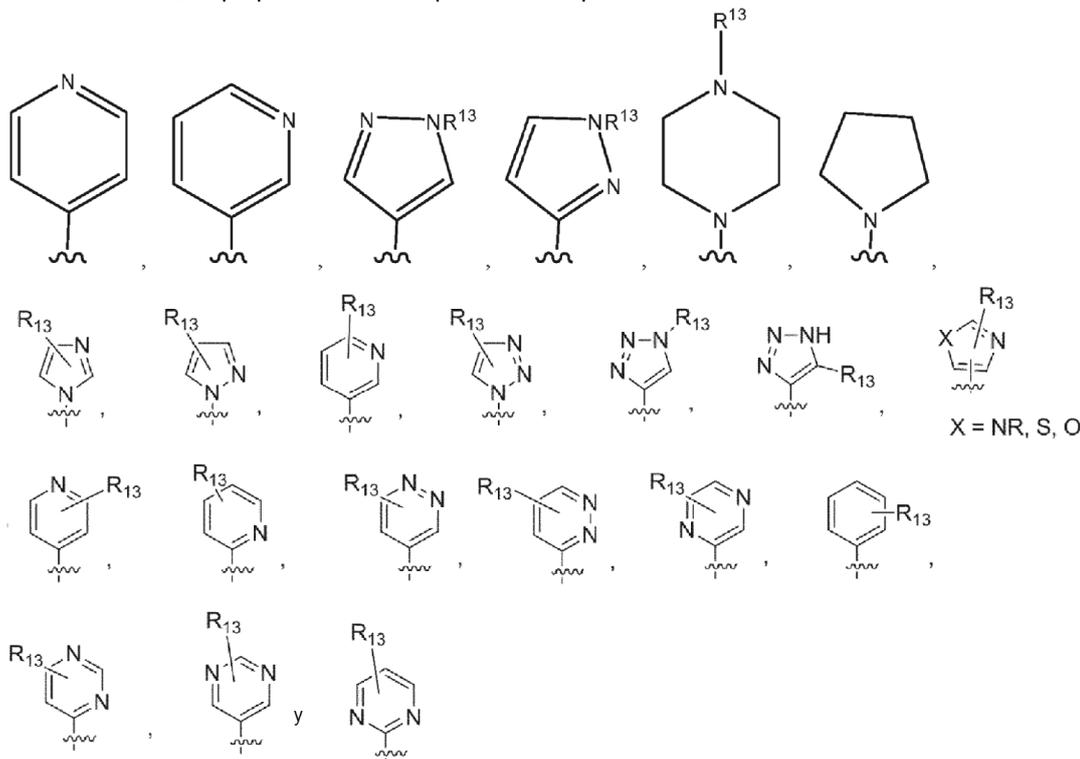
15 En algunas realizaciones, R^3 es un grupo heteroarilo de 5 miembros. Tales grupos incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, triazol, oxazol, pirazol e isoxazol. En otras realizaciones, R^3 es un heterociclo no aromático de 5 miembros, que incluyen, pero sin limitación, oxazolona y oxazolidinona. En otras realizaciones más, R^3 es un grupo heteroarilo de 6 miembros, tal como piridina, pirazina, pirimidina y piridazina. En otra realización, R^3 es un heterociclo no aromático de 6 miembros, que incluye restos, tal como morfolino o piperidino.

20 Cada una de las realizaciones nombradas anteriormente para R^3 están sin sustituir o sustituidas adicionalmente de manera opcional con un grupo alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro.

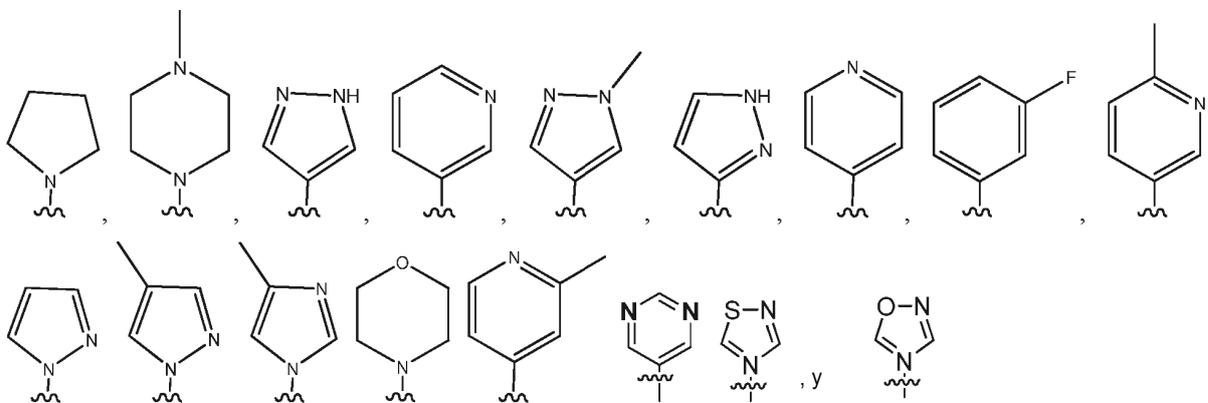
25 En determinadas realizaciones, R^3 es un grupo sustituido o sin sustituir seleccionado entre piridina, pirazol, piperazina y pirrolidina, en el que el sustituyente puede ser un grupo alquilo C_1-C_6 o un halógeno.

30 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto en el que R^3 se selecciona entre un heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre un grupo pirrol, un furano y un tiofeno; heterociclo no aromático de 5 miembros seleccionado entre un grupo pirrolidina, un tetrahydrofurano y un tetrahydrotiofeno; heteroarilo de 6 miembros seleccionado entre piridina, pirazina, pirimidina y piridazina; y heterociclo no aromático de 6 miembros seleccionado entre piperidina, tetrahidropirano y tiano. En determinadas realizaciones, R^3 es un grupo sustituido o sin sustituir seleccionado entre piridina, pirazol, piperazina, y pirrolidina. A modo de ejemplo no limitante, el grupo R^3 puede sustituirse con un grupo alquilo C_1-C_6 o un halógeno. Por ejemplo, el grupo R^3 puede sustituirse con un grupo metilo.

35 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto en el que R^3 se selecciona entre



en el que R¹³ es H o alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R¹³ es metilo. En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre los siguientes:



5 En algunas realizaciones, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo sin sustituir o sustituido (que incluyen, pero sin limitación, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o sustituido). En algunas realizaciones, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno independientemente amino sin sustituir o sustituido. En algunas realizaciones, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno independientemente halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas otras realizaciones, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno independientemente -CH₃, -CH₂CH₃, n-propilo, isopropilo o -CF₃.

10 En algunas realizaciones, cuando R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente alquilo o amino, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo o sulfonamido, puede sustituirse en sí mismo.

15 En algunas realizaciones, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son H.

20 En algunas realizaciones, X está ausente. En algunas realizaciones, X es -(CH(R⁹))_z, y z es un número entero de 1, 2, 3 o 4.

25 En algunas realizaciones, R⁹ es alquilo sin sustituir o sustituido que incluye, pero sin limitación, alquilo sin sustituir o sustituido C₁-C₁₀. En algunas realizaciones, R⁹ es etilo, metilo o hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁹ es heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido que incluye, pero sin limitación, heteroalquilo C₂-C₁₀ sin sustituir o sustituido.

30 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)) en el que R⁹ es hidrógeno, y X es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-. En otras realizaciones, X es -(CH(R⁹))_z, R⁹ es alquilo o heterocicloalquilo, y z es un número entero de 1. Cuando X es -CH(R⁹)- y R⁹ es alquilo o heterocicloalquilo, después el compuesto puede adoptar configuración estereoquímica (S) o (R) con respecto al carbono X. En algunas realizaciones, el compuesto es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R) con respecto al carbono X. En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento una mezcla de compuestos de Fórmula I, en la que los compuestos individuales de la mezcla existen predominantemente en una configuración isomérica (S) o (R). Por ejemplo, la mezcla de compuesto tiene un exceso enantiomérico (S) mayor que aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 % o más en el carbono X. En otras realizaciones, la mezcla de compuesto tiene un exceso enantiomérico (S) mayor que aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 96 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 97 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 98 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 99 % a aproximadamente el 99,5 % o más.

50 En otras realizaciones, la mezcla de compuesto tiene una pureza enantiomérica (R) mayor que aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 % o más.

aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 % o más en el carbono X. En algunas otras realizaciones, la mezcla de compuesto tiene un exceso enantiomérico (R) mayor que aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 96 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 97 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 98 % a mayor que aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 99 % a aproximadamente el 99,5 % o más.

En otras realizaciones, la mezcla de compuesto contiene entidades químicas idénticas excepto para sus orientaciones estereoquímicas, en concreto los isómeros (S) o (R). Por ejemplo, en los compuestos de Fórmula I, cuando X es $-\text{CH}(\text{R}^9)-$, y R^9 no es hidrógeno, después el $-\text{CH}(\text{R}^9)-$ está en una orientación estereoquímica (S) o (R) para cada una de las entidades químicas idénticas. En algunas realizaciones, la mezcla de entidades químicas de Fórmula I es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R) en el carbono representado por X. En otra realización, la mezcla de las entidades químicas idénticas (excepto para sus orientaciones estereoquímicas), contienen predominantemente isómeros (S) o predominantemente isómeros (R). Por ejemplo, los isómeros (S) en la mezcla de entidades químicas idénticas se presentan a aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 % o más, relativo a los isómeros (R). En algunas realizaciones, los isómeros (S) en la mezcla de entidades químicas idénticas se presentan en un exceso enantiomérico (S) mayor que aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 96 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 97 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 98 % a mayor que aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 99 % a aproximadamente el 99,5 % o más.

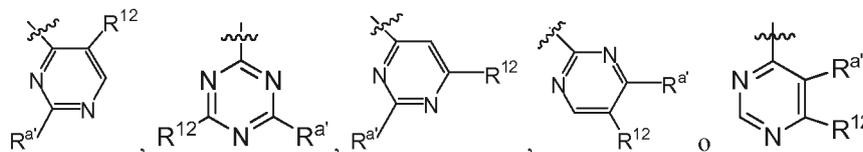
En otra realización, los isómeros (R) en la mezcla de entidades químicas idénticas (excepto para sus orientaciones estereoquímicas), se presentan a aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 % o más, relativo a los isómeros (S). En algunas realizaciones, los isómeros (R) en la mezcla de entidades químicas idénticas (excepto para sus orientaciones estereoquímicas), se presentan en un exceso enantiomérico (R) mayor que aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 96 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 97 % a aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 98 % a mayor que aproximadamente el 99,5 %, mayor que aproximadamente el 99 % a aproximadamente el 99,5 % o más.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, X es $-\text{CH}(\text{R}^9)-$, R^9 es metilo o etilo, y el compuesto es el isómero (S).

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Y está ausente. En algunas realizaciones, Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^9)(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{R}^9)_2-$ (tal como $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}_2-$, específicamente $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ o $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ o $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$. En algunas realizaciones, Y es $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CHR}^9)_z-$ y z es un número entero de 1, 2, 3 o 4.

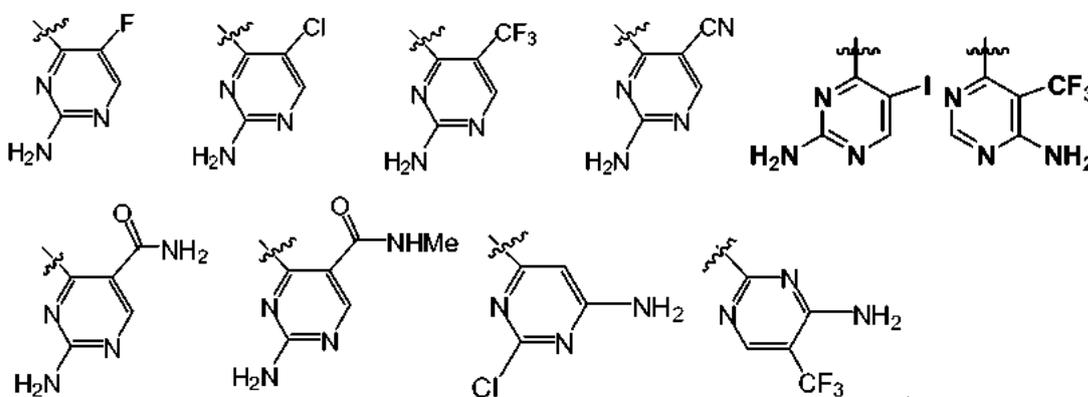
En algunas realizaciones, al menos uno de X e Y están presente. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, $-\text{XY}-$ es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$, (S) $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$ o (R) $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$. En otras realizaciones, X-Y es $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ o $-\text{NHCH}_2-$. En algunas realizaciones, se proporcionan otros compuestos de Fórmula I en los que cuando X-Y es X es $-(\text{CH}(\text{R}^9))_z\text{N}(\text{R}^9)-$, z es un número entero de 1, 2, 3 o 4, y $-\text{N}(\text{R}^9)-$ no es $-\text{NH}-$, después $-\text{XY}-$ no se conecta a purinilo.

En algunas realizaciones, W_d es un heteroarilo monocíclico de la siguiente fórmula:

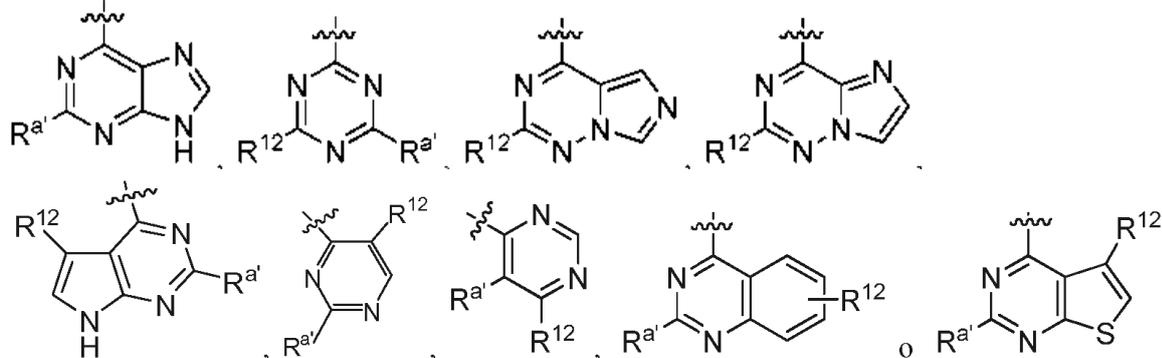


- 5 en la que $R^{a'}$ es hidrógeno, halo, fosfato, urea, carbonato, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo; y R^{12} es hidrógeno, alquilo, ciano, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, amino, ácido carboxílico, alcocarbonilo, amido, acilo o sulfonamido.

- 10 Se proporciona en el presente documento un heteroarilo W_d que incluye, pero sin limitación, una de las siguientes fórmulas:



- 15 En determinadas realizaciones, W_d es

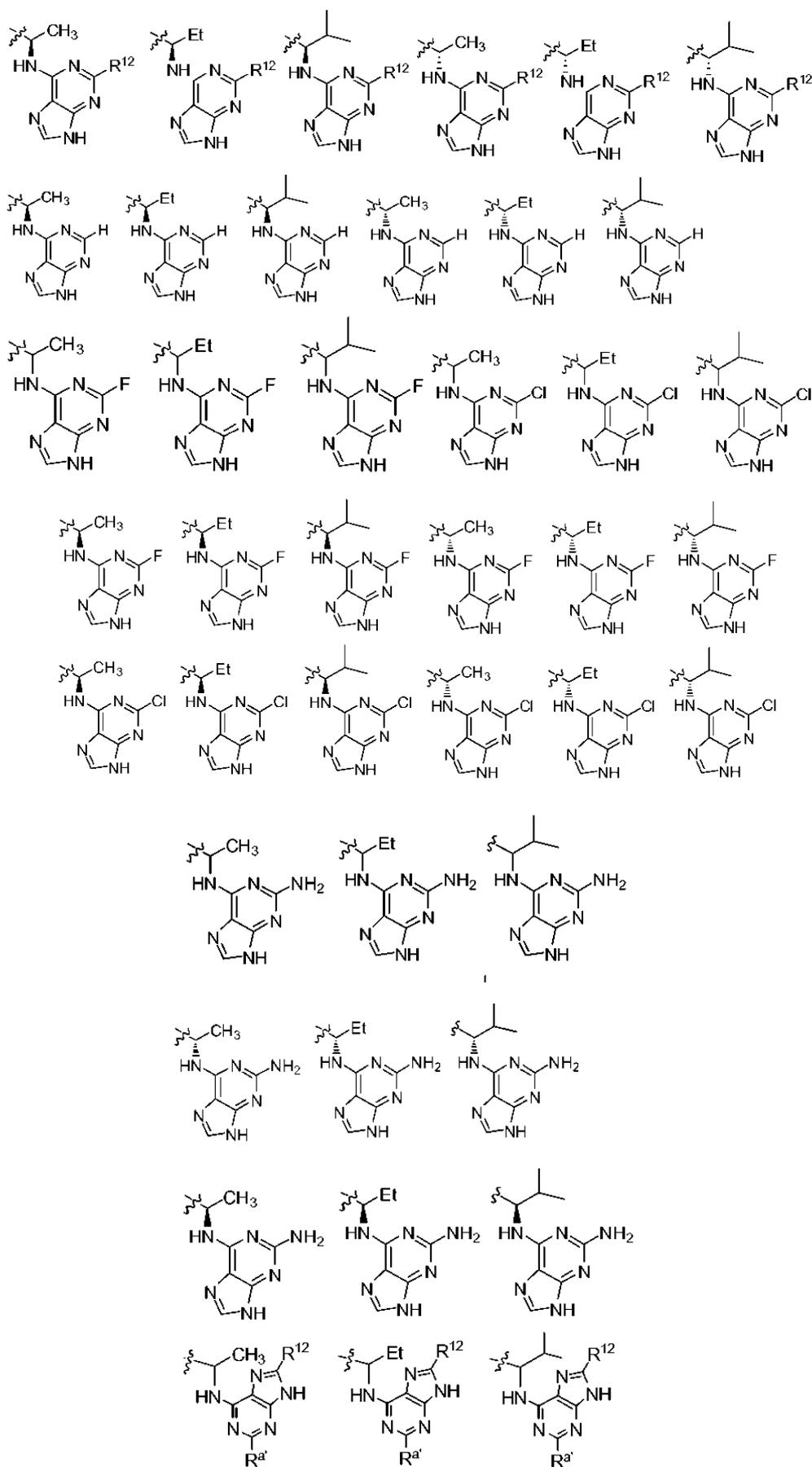


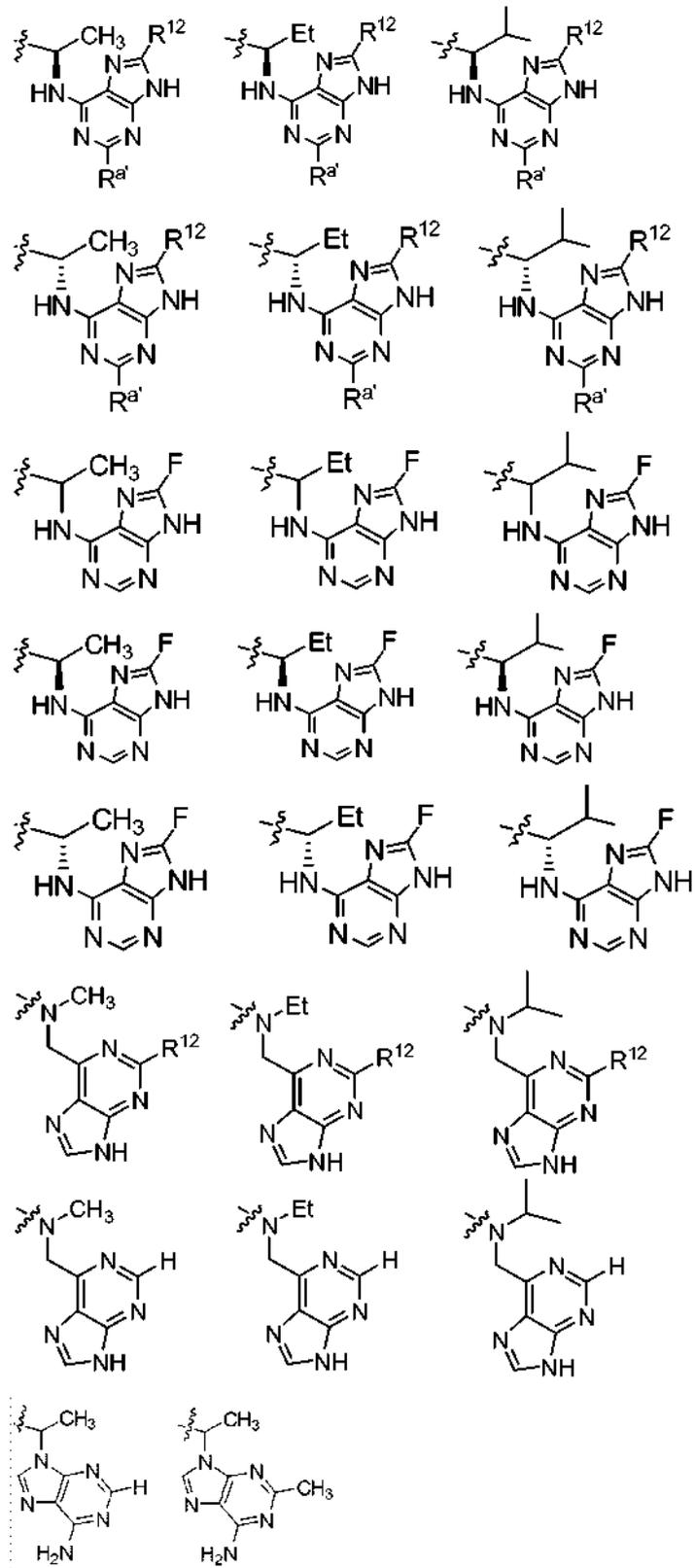
que $R^{a'}$ y R^{12} son como se definen en el presente documento.

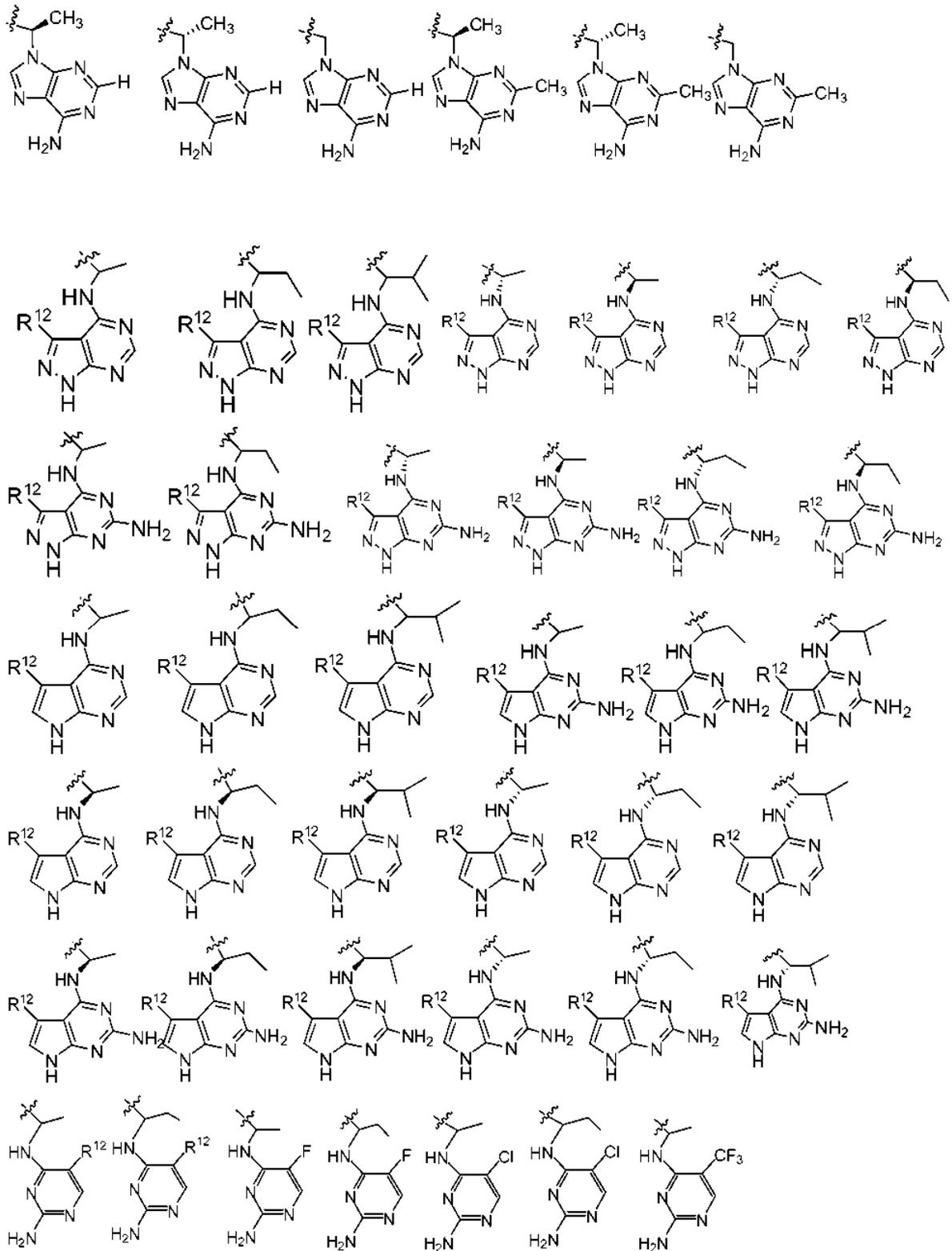
- 20 En algunas realizaciones de W_d de los compuestos de Fórmula I, cuando $R^{a'}$ es alquilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, se sustituye con fosfato, urea o carbonato.

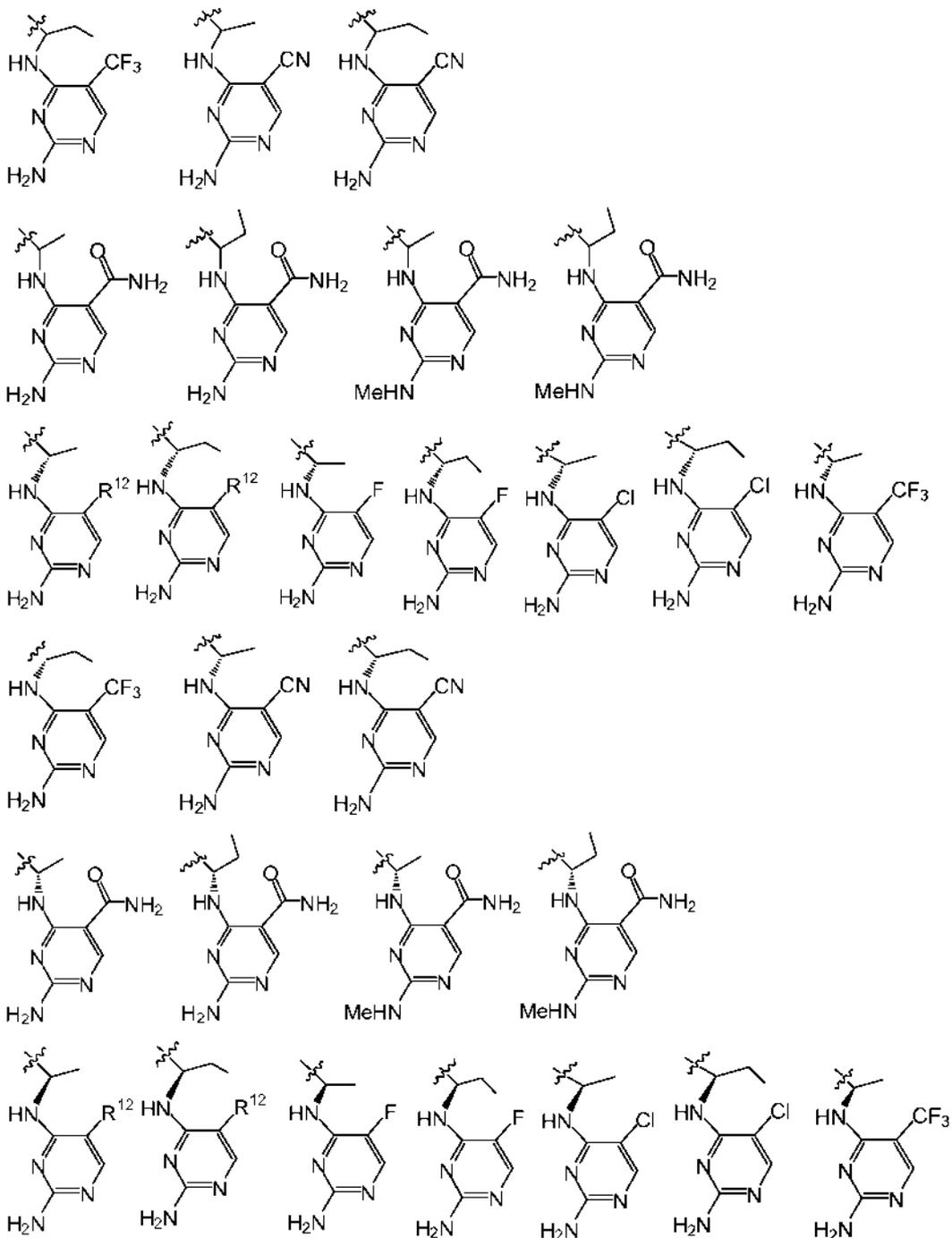
En algunas realizaciones de W_d de los compuestos de Fórmula I, cuando R^{11} es alquilo, amino, amido, hidroxilo o alcoxi, se sustituye con fosfato, urea o carbonato.

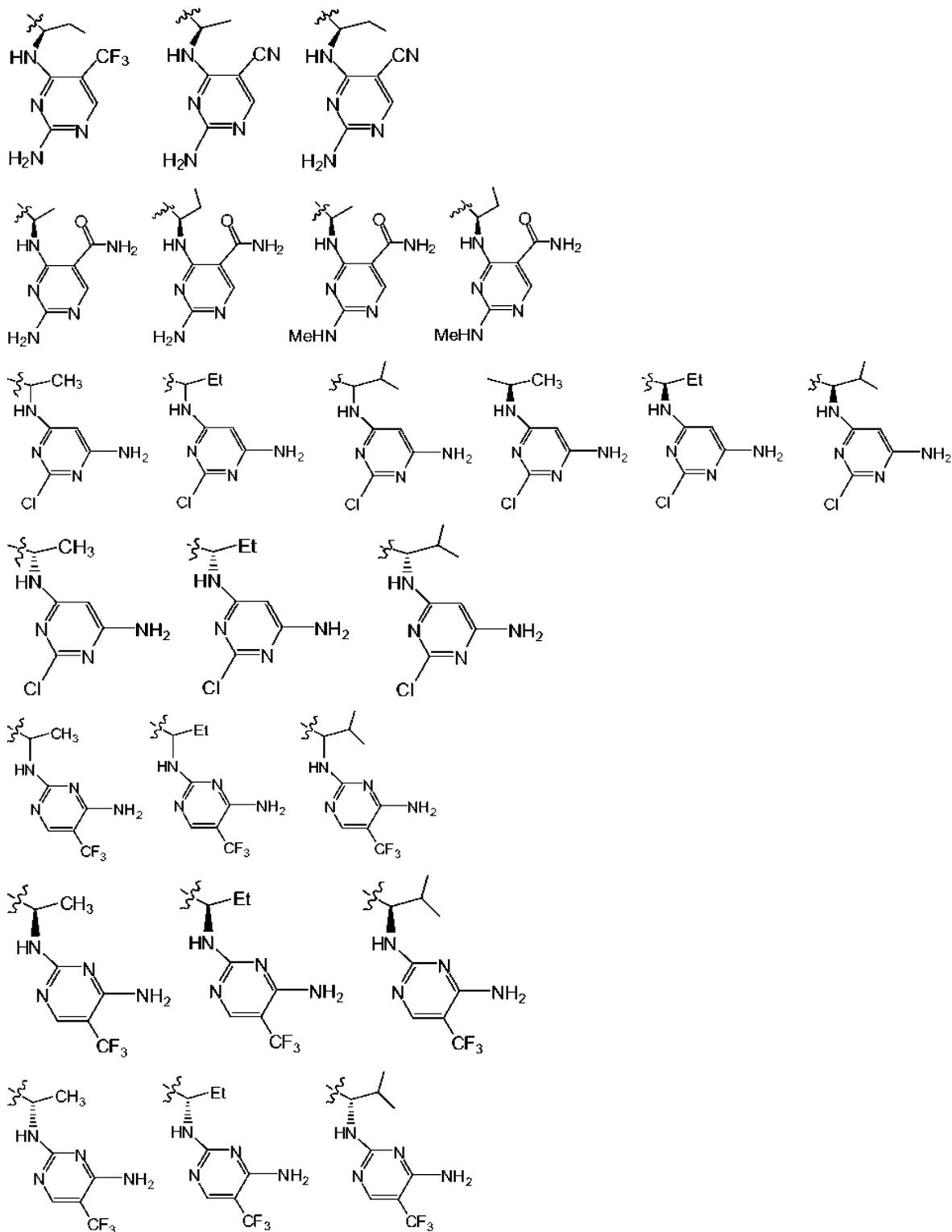
- 25 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, $-X-Y-W_d$ es uno de los siguientes restos:



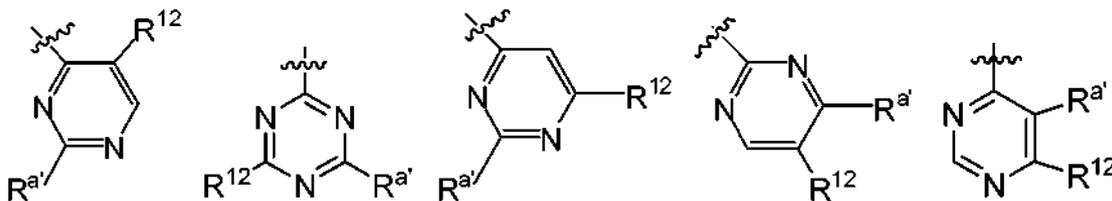








En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I en que W_d se selecciona entre el grupo que consiste en:

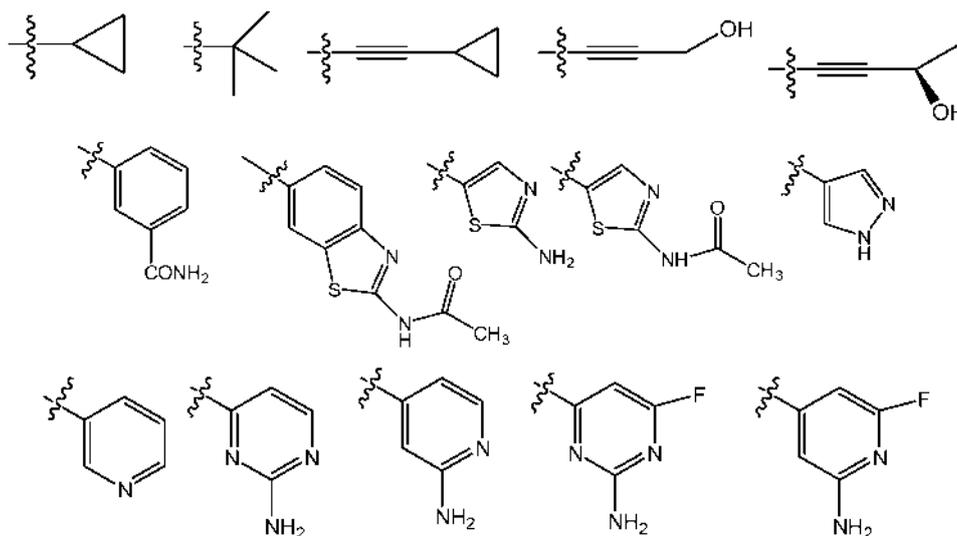


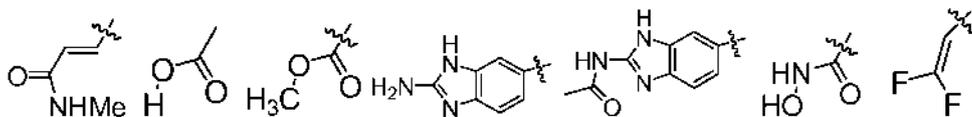
R¹² se selecciona entre hidrógeno, ciano, halo, alquilo, alquinilo, y alquenido. En algunas tales realizaciones, R¹² es arilo. En algunas tales realizaciones, R¹² es heteroarilo, que incluye, pero sin limitación, heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros, heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros, heteroarilo con al menos un átomo de nitrógeno de anillo, heteroarilo con dos átomos de nitrógeno de anillo, heteroarilo monocíclico y heteroarilo bicíclico. En algunas tales realizaciones, R¹² es heterocicloalquilo, que incluye, pero sin limitación, heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno de anillo, heterocicloalquilo con un átomo de oxígeno de anillo, heterocicloalquilo con un átomo de azufre de anillo, heterocicloalquilo de 5 miembros, heterocicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo saturado, heterocicloalquilo insaturado, heterocicloalquilo que tiene un resto insaturado conectado al anillo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con oxo, y heterocicloalquilo sustituido con dos oxo. En algunas tales realizaciones, R¹² es cicloalquilo, que incluye pero sin limitación ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloalquilo sustituido con una oxo o cicloalquilo que tiene un resto insaturado conectado al anillo cicloalquilo. En algunas tales realizaciones, R¹² es amido, ácido carboxílico, aciloxi, alcocarbonilo, acilo o sulfonamido.

En algunas tales realizaciones, cuando R¹² es alquilo, alquinilo, alquenido, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, se sustituye con fosfato. En algunas tales realizaciones, cuando R¹² es alquilo, alquinilo, alquenido, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, se sustituye con urea. En algunas tales realizaciones, cuando R¹² es alquilo, alquinilo, alquenido, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, se sustituye con carbonato.

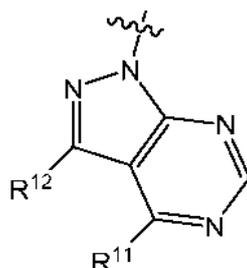
En algunas tales realizaciones, cuando R¹² es alquilo, alquinilo, alquenido, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, alcocarbonilo, amido, aciloxi, acilo o sulfonamido, se sustituye con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales, alquilo, heteroalquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcocarbonilo o sulfonamido, puede sustituirse por sí mismo.

En algunas tales realizaciones, R¹² de W_d es uno de los siguientes restos:





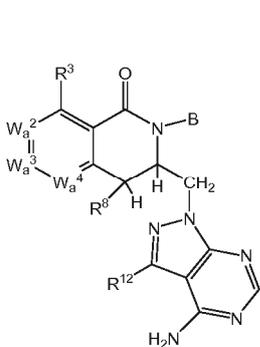
En algunas realizaciones, W_d es una pirazolopirimidina de Fórmula III:



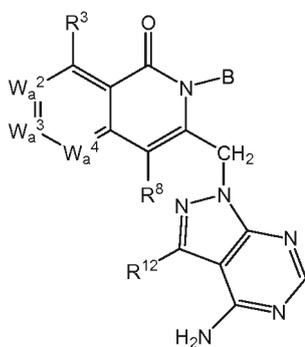
Fórmula III

5
 10
 en la que R^{11} es H, alquilo, halo, amino, amido, hidroxilo o alcoxi, y R^{12} es H, alquilo, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^{11} es amino y R^{12} es H, alquilo, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^{11} es amino y R^{12} es alquilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^{11} es amino y R^{12} es heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, R^{11} es amino y R^{12} es heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, R^{11} es amino y R^{12} es ciano, amino, ácido carboxílico, aciloxi, alcocarbonilo o amido.

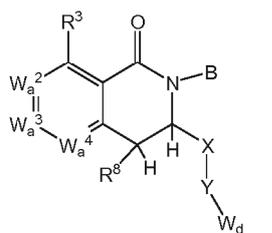
15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto que tiene una estructura seleccionada entre la Fórmula XXIII-A, XXIII-B, XXIV-A, XXIV-B, XXV, XXVI, XXVI-A, XXVII, XXVII-B, XXVII-C, XXVII-C1, XXVII-C2, XXVII-D y XXVII-D:



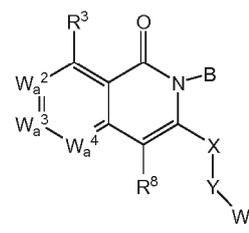
Fórmula XXIII-A



Fórmula XXIII-B

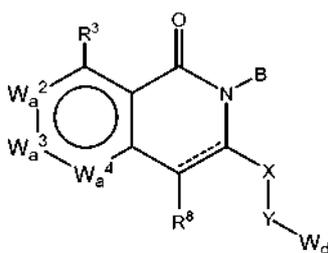


Fórmula XXIV-A

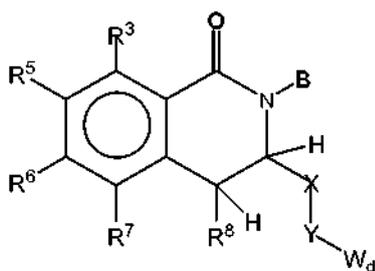


Fórmula XXIV-B

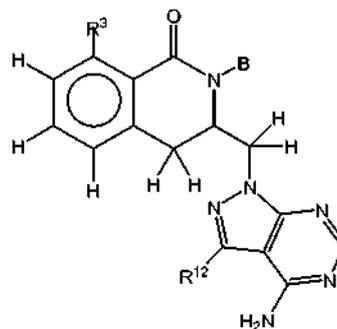
20



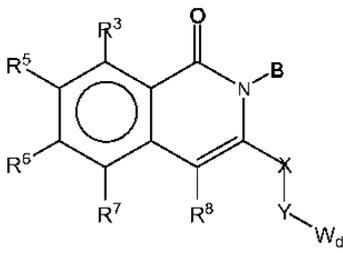
Fórmula XXV



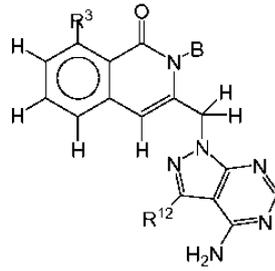
Fórmula XXVI



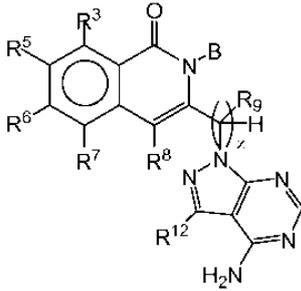
Fórmula XXVI-A



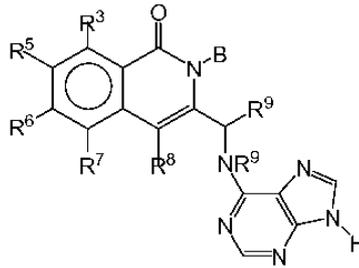
Fórmula XXVII



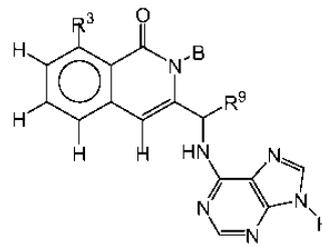
Fórmula XXVII-A1



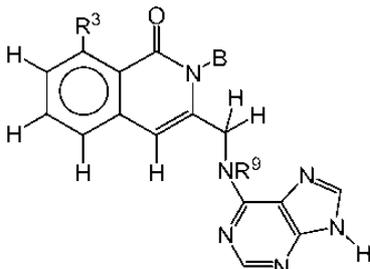
Fórmula XXVII-B



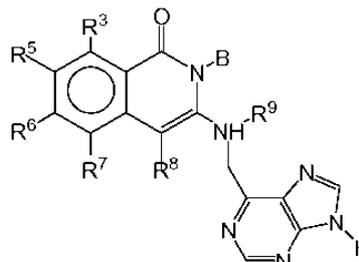
Fórmula XXVII-C



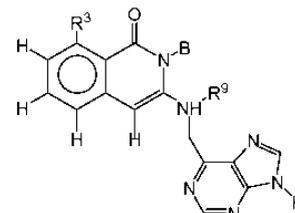
Fórmula XXVII-C1



Fórmula XXVII-C2



Fórmula XXVII-D

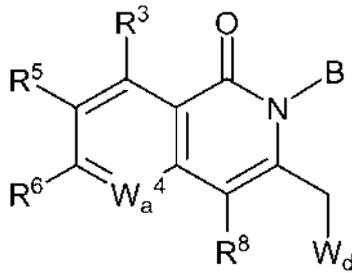


Fórmula XXVII-D

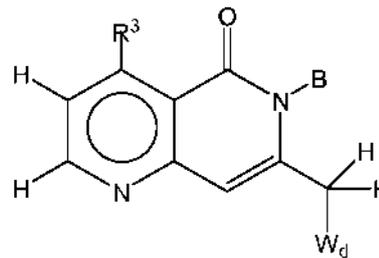
5

10

En otra realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto que tiene una estructura seleccionada entre la Fórmula XXVIII y XXVIII-A:



Fórmula XXVIII

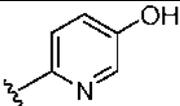
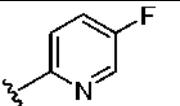
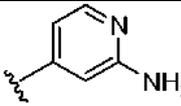
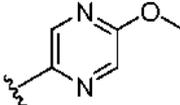
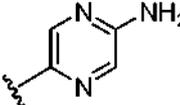
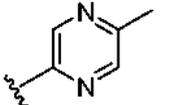
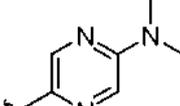
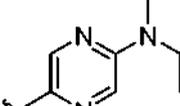
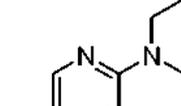
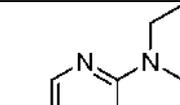
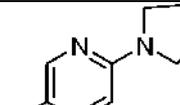
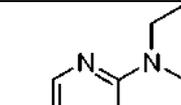
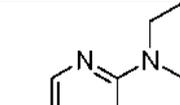
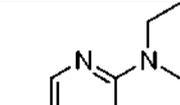
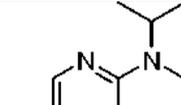
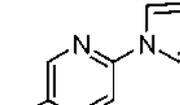
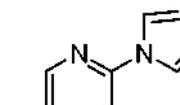
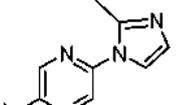
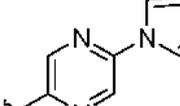
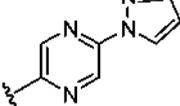
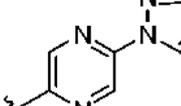
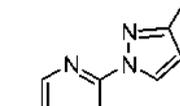
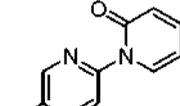
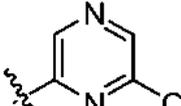
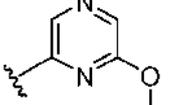
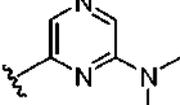
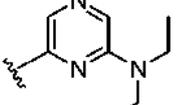
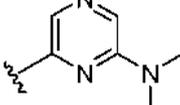
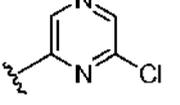
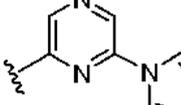
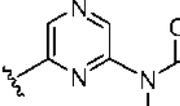
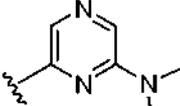
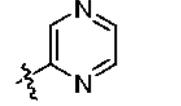
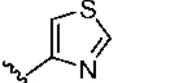
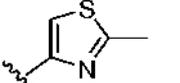
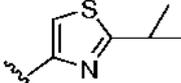


Fórmula XXVIII-A

Tabla 1. Los restos B ilustrativos de compuestos de Fórmula I incluyen, pero sin limitación:

Subclase n.º	B	Subclase n.º	B	Subclase n.º	B
B-1		B-2		B-3	-CH(CH ₃) ₂
B-4		B-5		B-6	

Subclass n.º	B	Subclass n.º	B	Subclass n.º	B
B-7		B-8		B-9	
B-10		B-11		B-12	
B-13		B-14			
B-16		B-17		B-18	
B-19		B-20		B-21	
B-22		B-23		B-24	
B-25		B-26		B-27	
B-28		B-29		B-30	
B-31		B-32		B-33	
B-34		B-35		B-36	
B-37		B-38		B-39	
B-40		B-41		B-42	
B-43		B-44			

Subclass n.º	B	Subclass n.º	B	Subclass n.º	B
B-46		B-47		B-48	
B-49		B-50		B-51	
B-52		B-53		B-54	
B-55		B-56		B-57	
B-58		B-59		B-60	
B-61		B-62		B-63	
B-64		B-65		B-66	
B-67		B-68		B-69	
B-70		B-71		B-72	
B-73		B-74		B-75	
B-76		B-77		B-78	
B-79		B-80		B-81	

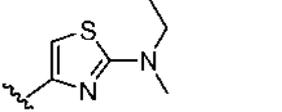
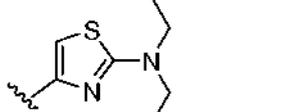
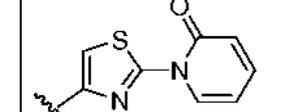
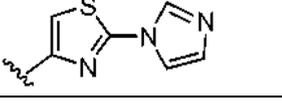
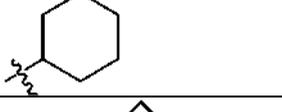
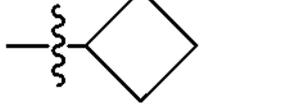
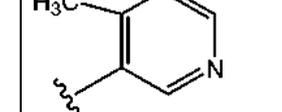
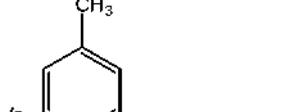
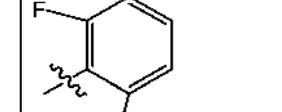
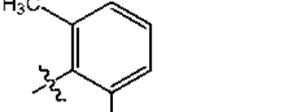
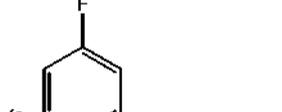
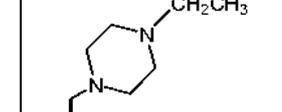
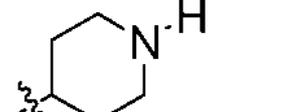
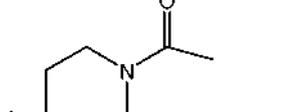
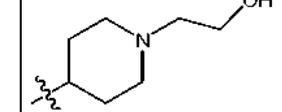
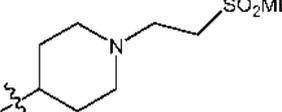
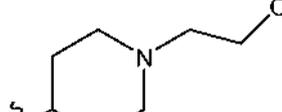
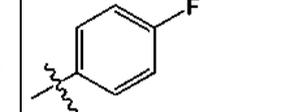
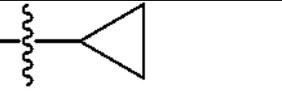
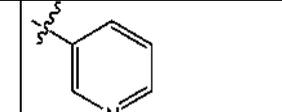
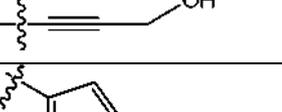
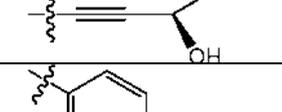
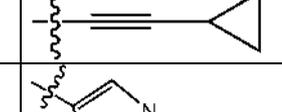
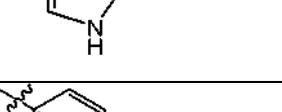
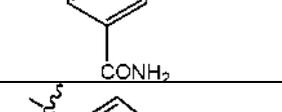
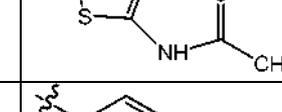
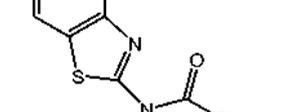
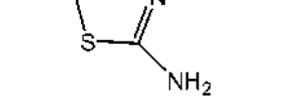
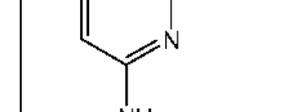
Subclase n.º	B	Subclase n.º	B	Subclase n.º	B
B-82		B-83		B-84	
B-85		B-86		B-87	-CH ₃
B-88	-CH ₂ CH ₃	B-89		B-90	
B-91		B-92		B-93	
B-94		B-95		B-96	
B-97		B-98		B-99	
B-100		B-101		B-102	

Tabla 2. Los restos R¹² ilustrativos de compuestos de Fórmula I incluyen, pero sin limitación:

Subclase n.º	R ¹²	Subclase n.º	R ¹²	Subclase n.º	R ¹²
	-	12-2	-Br	12-3	-Cl
12-4	-CH ₂ CH ₃	12-5	-CH ₃	12-6	-CH(CH ₃) ₂
12-7		12-8		12-9	
12-10		12-11		12-12	
12-13		12-14		12-15	
12-16		12-17		12-18	

Subclass n.º	R ¹²	Subclass n.º	R ¹²	Subclass n.º	R ¹²
12-19		12-20		12-21	
12-22		12-23		12-24	
12-25		12-26		12-27	
12-28		12-29		12-30	
12-31		12-32		12-33	
12-34		12-35	-H	12-36	
12-37		12-38		12-39	
12-40		12-41		12-42	
12-43		12-44		12-45	
12-46		12-47		12-48	
12-49		12-50		12-51	

Subclass n.º	R ¹²	Subclass n.º	R ¹²	Subclass n.º	R ¹²
12-52		12-53		12-54	
12-55		12-56		12-57	
12-58		12-59		12-60	
12-61	-I	12-62		12-63	
12-64		12-65		12-66	
12-67		12-68		12-69	
12-70		12-71		12-72	
12-73		12-74		12-75	
12-76		12-77		12-78	
		12-80		12-81	
12-85		12-86		12-87	
12-88		12-89		12-90	

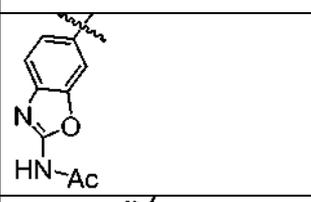
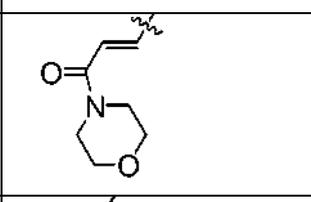
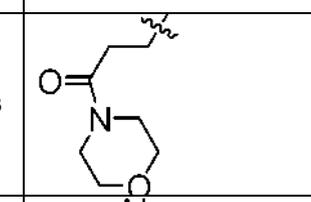
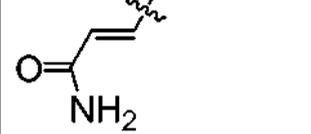
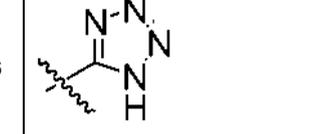
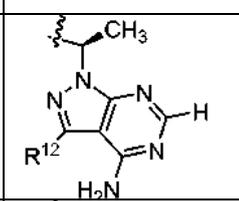
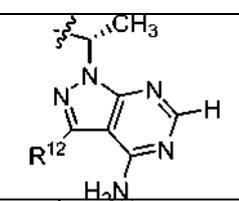
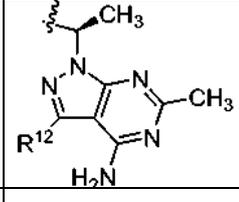
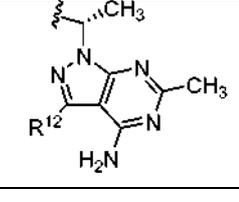
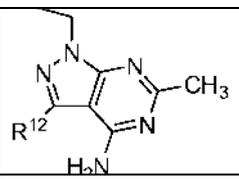
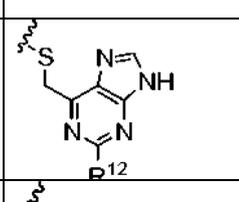
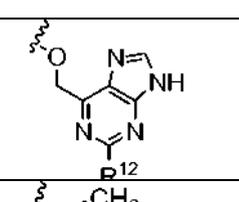
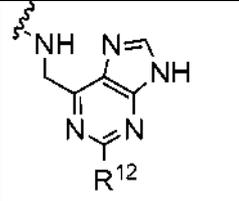
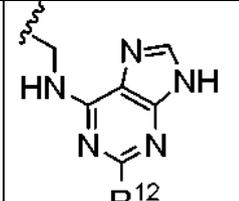
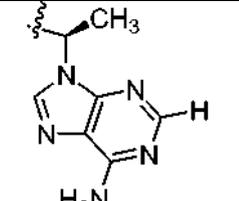
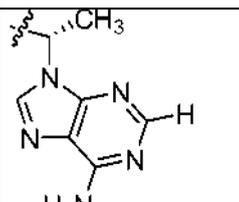
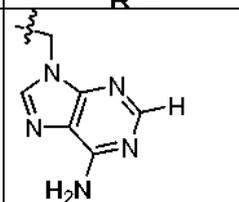
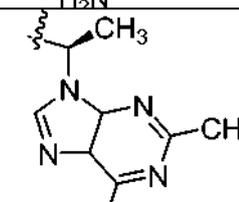
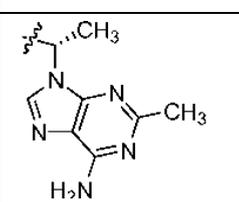
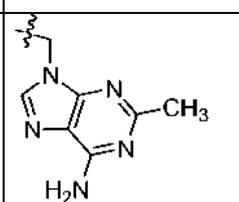
Subclase n.º	R ¹²	Subclase n.º	R ¹²	Subclase n.º	R ¹²
12-91		12-92		12-93	
12-94		12-95		12-96	

Tabla 3. X-Y-W_d ilustrativos de compuestos de Fórmula I incluyen, pero sin limitación:

Subclase n.º	X-Y-W _d	Subclase n.º	X-Y-W _d	Subclase n.º	X-Y-W _d
		2		3	
		5		6	
7					
		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29			

Subclase n.º	X-Y-W _d	Subclase n.º	X-Y-W _d	Subclase n.º	X-Y-W _d
				39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55					

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos de interés se unen de forma específica a una PI3 cinasa.

- 5 En algunas realizaciones, la CI_{50} de un compuesto de interés para p110 α , p110 β , p110 γ , o p110 δ es menor de alrededor de 1 μ M, menor de alrededor de 100 nM, menor de alrededor de 50 nM, menor de alrededor de 10 nM, menor de 1 nM o incluso menor de alrededor de 0,5 nM. En algunas realizaciones, la CI_{50} de un compuesto de interés para mTOR es menor de alrededor de 1 μ M, menor de alrededor de 100 nM, menor de alrededor de 50 nM, menor de alrededor de 10 nM, menor de 1 nM o incluso menor de alrededor de 0,5 nM. En algunas otras realizaciones, uno o más de los compuestos de interés presentan especificidad de unión doble y son capaces de inhibir a una PI3 cinasa (por ejemplo, una PI3 cinasa de clase I), así como a una proteína-cinasa (por ejemplo, mTOR) con un valor de CI_{50} menor de alrededor de 1 μ M, menor de alrededor de 100 nM, menor de alrededor de 50 nM, menor de alrededor de 10 nM, menor de 1 nM o incluso menor de alrededor de 0,5 nM. Uno o más de los compuestos de interés son capaces de inhibir tirosina-cinasas, incluyendo por ejemplo, proteína-cinasa dependiente de ADN (número de acceso de proteína de Pubmed (PPAN, de *Pubmed protein accession number*) AAA79184), tirosina-cinasa Abl (CAA52387), Bcr-Abl,
- 10

5 cinasa de célula hematopoyética (PPAN CAI19695), Src (PPAN CAA24495), receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (PPAN ABB82619), receptor de factor de crecimiento epidérmico (PPAN AG43241), receptor B4 de EPH (PPAN EAL23820), receptor del factor de células troncales (PPAN AAF22141), receptor de proteína tirosina-cinasa TIE-2 (PPAN Q02858), tirosina-cinasa 3 relacionada con el fms (PPAN NP_004110), receptor alfa del factor de crecimiento plaquetario (PPAN NP_990080), RET (PPAN CAA73131), y mutantes funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, la tirosina-cinasa es Abl, Bcr-Abl, EGFR, o Flt-3, y cualquier otra de las cinasas enumeradas en las tablas del presente documento.

10 En algunas realizaciones, los compuestos de ejemplo no limitantes presentan una o más características funcionales desveladas en el presente documento. Por ejemplo, uno o más de los compuestos de interés se unen de forma específica a una PI3 cinasa. En algunas realizaciones, la CI_{50} de un compuesto de interés para p110 α , p110 β , p110 γ , o p110 δ es menor de alrededor de 1 μ M, menor de alrededor de 100 nM, menor de alrededor de 50 nM, menor de alrededor de 10 nM, menor de alrededor de 1 nM, menor de alrededor de 0,5 nM, menor de alrededor de 100 pM, o menor de alrededor de 50 pM,

15 En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos de interés pueden inhibir de forma selectiva a uno o más miembros de las fosfatidilinositol-3-cinasas de tipo I o clase I (PI3-cinasa) con un valor de CI_{50} de alrededor de 100 nM, 50 nM 10 nM 5 nM 100 pM 10 pM o 1 pM, o menor, determinado en un ensayo de cinasa *in vitro*.

20 En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos de interés pueden inhibir de forma selectiva a uno o dos miembros de las fosfatidilinositol-3-cinasas de tipo I o clase I (PI3-cinasa) tales como PI3-cinasa α PI3-cinasa β , PI3-cinasa γ , y PI3-cinasa δ . En algunos aspectos, algunos de los compuestos de interés inhiben de forma selectiva a la PI3-cinasa δ en comparación con todos los demás tipos de PI3-cinasas. En otros aspectos, algunos de los compuestos de interés inhiben de forma selectiva a la PI3-cinasa δ y a la PI3-cinasa γ en comparación con todos los demás tipos de PI3-cinasas. En otros aspectos más, algunos de los compuestos de interés inhiben de forma selectiva a la PI3-cinasa α y a la PI3-cinasa β en comparación con todos los demás tipos de PI3-cinasas. En aún otros aspectos más, algunos de los compuestos de interés inhiben de forma selectiva a la PI3-cinasa δ y a la PI3-cinasa α en comparación con todos los demás tipos de PI3-cinasas. En aún otros aspectos más, algunos de los compuestos de interés inhiben de forma selectiva a la PI3-cinasa δ y a la PI3-cinasa β en comparación con todos los demás tipos de PI3-cinasas, o inhiben de forma selectiva a la PI3-cinasa δ y a la PI3-cinasa α en comparación con todos los demás tipos de PI3-cinasas o inhiben de forma selectiva a la PI3-cinasa α y a la PI3-cinasa γ en comparación con todos los demás tipos de PI3-cinasas o inhiben de forma selectiva a la PI3-cinasa γ y a la PI3-cinasa β en comparación con todos los demás tipos de PI3-cinasas.

35 Un inhibidor que inhibe de forma selectiva a uno o más miembros de las PI3-cinasas de tipo I, o un inhibidor que inhibe de forma selectiva una o más vías de señalización mediadas por PI3-cinasas de tipo I, puede entenderse de forma alternativa que se refiere a un compuesto que presenta una concentración inhibitoria del 50 % (CI_{50}) con respecto a una PI3-cinasa de tipo I dada, que es de al menos alrededor de 10 veces, al menos alrededor de 20 veces, al menos alrededor de 50 veces, al menos alrededor de 100 veces, al menos alrededor de 1000 veces, al menos alrededor de 10.000 veces, o menor, que la CI_{50} del inhibidor con respecto al resto de las otras PI3-cinasas de tipo I. En una realización, un inhibidor inhibe selectivamente a la PI3-cinasa δ en comparación con la PI3-cinasa β con una CI_{50} al menos alrededor de 10 veces menor para la PI3-cinasa δ . En ciertas realizaciones, la CI_{50} para la PI3-cinasa δ está por debajo de alrededor de 100 nM, mientras que la CI_{50} para la PI3-cinasa β está por encima de alrededor de 1000 nM. En ciertas realizaciones, la CI_{50} para la PI3-cinasa δ está por debajo de alrededor de 50 nM, mientras que la CI_{50} para la PI3-cinasa β está por encima de alrededor de 5000 nM. En ciertas realizaciones, la CI_{50} para la PI3-cinasa δ está por debajo de alrededor de 10 nM, mientras que la CI_{50} para la PI3-cinasa β está por encima de alrededor de 1000 nM, por encima de alrededor de 5.000 nM, o por encima de alrededor de 10.000 nM.

50 Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos, tal como se desvela en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto tal como se desvela en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con una respuesta inmunitaria indeseable, hiperactiva, perjudicial o dañina en un sujeto. Dicha respuesta inmunitaria indeseable puede estar asociada con o dar como resultado, por ejemplo, asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxia, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, y lupus eritematoso sistémico. Las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar otras enfermedades respiratorias incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades que afectan a los lóbulos pulmonares, la cavidad pleural, los bronquios, la tráquea, las vías respiratorias altas, o a los nervios y músculos responsables de la respiración.

65 En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la insuficiencia multiorgánica. También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas

para el tratamiento enfermedades hepáticas (incluyendo la diabetes), colecistopatía (incluyendo la litiasis), pancreatitis o nefropatía (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y nefropatía diabética) o el dolor en un sujeto.

5 En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas para la prevención de la implantación del blastocito en un sujeto.

10 En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o la angiogénesis en un sujeto, la cual puede manifestarse como angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, aterosclerosis, dermatopatías tales como pénfigo ampolloso (PA) psoriasis, eccema, y esclerodermia, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

15 En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos que implican agregación plaquetaria o adhesión plaquetaria, que incluyen pero no se limitan a púrpura trombocitopénica, síndrome de Bernard-Soulier, trombostenia de Glanzmann, síndrome de Scott, enfermedad de von Willebrand, síndrome Hermansky-Pudlak, y síndrome de plaquetas grises.

20 En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas para tratar una enfermedad que es atrofia muscular esquelética, hipertrofia esquelética o muscular. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones para el tratamiento de trastornos que incluyen, pero no se limitan a, cánceres como los que se discuten en el presente documento, trastornos relacionados con trasplantes (por ejemplo, reduciendo los índices de rechazo, enfermedad de injerto contra huésped, etc.), esclerosis muscular (EM), trastornos alérgicos (por ejemplo, artritis, encefalomielitis alérgica) y otros trastornos de tipo inmunosupresor, trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes, reduciendo en engrosamiento de la íntima después del daño vascular, y trastornos por proteínas mal plegadas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, degeneración macular, retinitis pigmentaria, y trastornos priónicos) (ya que la inhibición de mTOR puede aliviar los efectos de los agregados de proteínas mal plegadas). Los trastornos también incluyen síndromes hamartomatosos, tales como esclerosis tuberosa y enfermedad de Cowden (denominada también síndrome de Cowden y síndrome hamartomatoso múltiple).

35 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una composición farmacéutica para tratar trastornos oftalmológicos. La composición farmacéutica se formula para la administración ocular y contiene una cantidad eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento y un excipiente adecuado para la administración ocular. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración ocular pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como gotas o aerosoles que contienen cada una una cantidad predeterminada de un principio activo en una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Los colirios pueden prepararse disolviendo el principio activo en una solución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica, solución tamponadora, etc., o combinando composiciones en polvo para disolver antes de su uso. Pueden elegirse otros vehículos, como se conoce en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a: solución salina equilibrada, solución salina, poliéteres solubles en agua tales como polietilenglicol, polivinilos, tales como alcohol polivinílico y povidona, derivados de la celulosa tales como metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, derivados del petróleo tales como aceite mineral y vaselina filante, grasas animales tales como lanolina, polímeros de ácido acrílico tales como gel de carboxipolimetileno, grasas vegetales tales como aceite de cacahuete y polisacáridos tales como dextranos, y glucosaminoglucanos tales como hialuronato sódico. En algunas realizaciones, pueden añadirse aditivos usados habitualmente en los colirios. Dichos aditivos incluyen agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro sódico, etc.), agente tamponador (por ejemplo, ácido bórico, monohidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico, etc.), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, etc.), espesantes (por ejemplo, sacáridos tales como lactosa, manitol, maltosa, etc.; por ejemplo, ácido hialurónico o su sal, tal como hialuronato sódico, hialuronato potásico, etc.; por ejemplo, mucopolisacárido tal como sulfato de condroitina, etc.; por ejemplo, poliácido sódico, polímero de carboxivinilo, poliácido reticulado, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica).

55 Las composiciones farmacéuticas de interés se formulan típicamente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento como el principio activo, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen una forma farmacéuticamente aceptable, tal como una sal y/o complejo de coordinación de la misma, y uno o más excipientes, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos y cargas inertes, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

65 Las composiciones farmacéuticas de interés pueden administrarse solas o en combinación con uno o más otros agentes, que también se administran típicamente en forma de composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, Los compuestos y otro(s) agente(s) pueden mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlas en combinación de forma separada o al mismo tiempo.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos que se proporcionan en las composiciones farmacéuticas desveladas es menor que alrededor del 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 %, o 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos tal como se desvela en el presente documento es mayor que alrededor del 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 %, o 0,0001 % p/p, p/v, o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos tal como se desvela en el presente documento está en el intervalo de aproximadamente 0,0001 % hasta aproximadamente 50 %, aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 29 %, aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 28 %, aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 27 %, aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 26 %, aproximadamente 0,06 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,07 % a aproximadamente 24 %, aproximadamente 0,08 % a aproximadamente 23 %, aproximadamente 0,09 % a aproximadamente 22 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 21 %, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 19 %, aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 18 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 17 %, aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 16 %, aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 14 %, aproximadamente 0,9 % a aproximadamente 12 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos tal como se desvela en el presente documento está en el intervalo de aproximadamente 0,001 % hasta aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 4 %, aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,06 % a aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 0,07 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,08 % a aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 0,09 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,9 % p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, La cantidad de uno o más de los compuestos tal como se desvela en el presente documento es igual o menor que alrededor de 10 g 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g, o 0,0001 g.

En algunas realizaciones, La cantidad de uno o más de los compuestos tal como se desvela en el presente documento es igual o menor que alrededor de 0,0001 g 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g, o 10 g.

En algunas realizaciones, La cantidad de uno o más de los compuestos tal como se desvela en el presente documento está en el intervalo de alrededor de 0,0001-10 g 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g, o 1-3 g.

Los compuestos tal como se desvela en el presente documentos son eficaces a lo largo de una amplia gama de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, son ejemplos de dosificaciones que pueden usarse dosificaciones desde alrededor de 0,01 hasta 1000 mg, desde alrededor de 0,5 hasta 100 mg, desde alrededor de 1 hasta 50 mg al día, y desde alrededor de 5 hasta 40 mg al día. Una dosis de ejemplo es desde alrededor de 10 hasta 30 mg al día. La dosis exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que se va a tratar, el peso corporal del sujeto que se va a tratar, y la preferencia y experiencia del médico tratante.

A continuación se describen composiciones farmacéuticas y métodos no limitantes para preparar lo mismo.

Composiciones farmacéuticas para la administración oral: En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas para la administración oral que contienen un compuesto tal como se divulga en el presente documento, y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral.

En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas sólidas para la administración oral que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto desvelado; de forma opcional (ii) una cantidad eficaz de un segundo agente; y (iii) un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para el consumo oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como cápsulas, obleas, o comprimidos, líquidos o aerosoles que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un principio activo como polvo o en gránulos, solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan mezclando de manera uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, en caso necesario, dando forma al producto en la presentación deseada. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeado, de forma opcional con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma suelta tal como polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un excipiente tal como, pero sin limitarse a, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, y/o un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

La presente divulgación abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden un principio activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (por ejemplo, alrededor del 5%) en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo a fin de determinar características tales como el periodo de caducidad o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad o de baja humedad ambiental. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen lactosa pueden hacerse anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad o la humedad ambiental durante su fabricación, envasado, y/o almacenamiento. Una combinación farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas anhidras pueden envasarse usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que puedan incluirse en los kits formularios adecuados. Los ejemplos de envasado adecuados incluyen, pero no se limitan a, laminados, plásticos o similares, sellados herméticamente, recipientes de dosis unitarias, envases de blisters, y envases de tiras.

Un principio activo puede combinarse en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. En la preparación de las composiciones farmacéuticas para una forma de dosificación oral, pueden emplearse como vehículos cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas (tales como suspensiones, soluciones, y elixires) o aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y pueden usarse agentes disgregantes en el caso de preparaciones orales sólidas, en algunas realizaciones (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos).

Los aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato sódico, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo; goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos).

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación desveladas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

Pueden usarse disgregantes las composiciones farmacéuticas tal como se proporciona en el presente documento para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Demasiado de un disgregante puede producir comprimidos que pueden disgregarse en el frasco. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca la disgregación y, por tanto, alterar la velocidad y el grado de liberación del(los) principio(s) activo(s) desde la forma de dosificación. Por tanto, puede usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado poca ni demasiado abundante para alterar de forma perjudicial la liberación del(los) principio(s) activo(s) desde las formas de dosificación de los compuestos desvelados en el presente documento. La cantidad usada de disgregante puede variar sobre la base del tipo de formulación y el modo de administración, y puede discernirse fácilmente por los expertos habituales en la técnica. Puede usarse en la composición farmacéutica alrededor de 0,5 hasta alrededor de 15 de porcentaje en peso de disgregante, o alrededor de 1 hasta alrededor de 5 de porcentaje en peso de disgregante. Los disgregantes que pueden usarse para formar las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse para formar las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, o mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid, un aerosol coagulado de sílice sintético, o mezclas de los mismos. De forma opcional puede añadirse un lubricante, en una cantidad de menos de alrededor de 1 de porcentaje en peso de la composición farmacéutica.

Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el principio activo que contienen puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materiales colorantes o tintes y, por ejemplo, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con dichos diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Los comprimidos pueden ser no recubiertos o recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los tensioactivos que pueden usarse para formar las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos, y mezclas de los mismos. Es decir, puede emplearse una mezcla de tensioactivos hidrófilos, puede emplearse una mezcla de tensioactivos lipófilos, o puede emplearse una mezcla de al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.

Un tensioactivo hidrófilo adecuado tiene por lo general un valor EHL de al menos alrededor de 10, mientras que los tensioactivos lipófilos adecuados pueden tener por lo general un valor de EHL de 10 o menos. Un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofiliidad y la hidrofobicidad relativa de los compuestos anfífilos es el equilibrio hidrófilo lipófilo (valor "EHL"). Los tensioactivos con valores de EHL menores son más lipófilos o hidrófobos, y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de EHL mayores son más hidrófilos, y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas. Se considera que los tensioactivos hidrófilos son aquellos compuestos que tienen un valor de EHL mayor de alrededor de 10, así como los compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los cuales no es aplicable en general la escala EHL. De forma similar, tensioactivos lipófilos (es decir, hidrófobos) son compuestos que tienen un valor de EHL igual o menor de alrededor de 10. Sin embargo, el valor EHL de un tensioactivo es meramente una guía aproximada que se usa en general para permitir la formulación de emulsiones farmacéuticas y cosméticas industriales.

Los tensioactivos hidrófilos pueden ser bien iónicos o bien no iónicos. Los tensioactivos iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico; derivados ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; derivados glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de los mismos; lisofosfolípidos y derivados de los mismos, sales de ésteres de ácido graso de carnitina; sales de sulfatos de alquilo; sales de ácido graso; docusato sódico; acilactilatos; ésteres de mono y diglicéridos de ácido tartárico mono y diacetilado; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de mono y diglicéridos de ácido cítrico; y mezclas de los mismos.

Dentro del grupo ya mencionado, los tensioactivos iónicos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitinas, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácido graso de carnitina; sales de sulfatos de alquilo; sales de ácido graso; docusato sodico; acilactilatos; ésteres de mono y diglicéridos de ácido tartárico mono y diacetilado; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de mono y diglicéridos de ácido cítrico; y mezclas de los

mismos.

Los tensioactivos iónicos pueden ser las formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, estearoil lactilato, monoglicéridos succinilados, ésteres de mono/diglicéridos de ácido tartárico mono/diacetilado; ésteres de mono/diglicéridos de ácido cítrico; colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, laurilsulfato, teracecilsulfato, docusato, lauroilcarnitinas, palmitoilcarnitinas, miristoilcarnitinas, y sales y mezclas de los mismos,

Los tensioactivos hidrófilos no iónicos pueden incluir, pero no se limitan a, glucósidos de alquilo; maltósidos de alquilo; tioglucósidos de alquilo; laurilmacroglicéridos; éteres de polioxialquilenalquilo, tales como éteres de polioxietilenglicolalquilo; polioxialquilenalquifenoles tales como polietilenglicolalquifenoles; ésteres de ácido graso de polioxialquilenalquifenol tales como monoésteres de ácido graso de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácido graso de polietilenglicolglicerol; ésteres de ácido graso de poliglicerol; ésteres de ácido graso de polioxialquilenoligosorbitano tales como ésteres de ácido graso de polietilenglicolsorbitano; productos de transesterificación hidrófila de un poliol con al menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos, y esteroides; polioxietileneesteroides, derivados, y análogos de los mismos, vitaminas polioxietiladas y derivados de las mismas; copolímeros de bloque polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitano y productos de transesterificación hidrófila de un poliol con al menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, y aceites vegetales hidrogenados, El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol, o un sacárido,

Otros tensioactivos hidrófilos no iónicos incluyen, sin limitación, laurato de PEG-10 , laurato de PEG-12, laurato de PEG-20, laurato de PEG-32, laurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, estearato de PEG-15, diestearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, dilaurato de PEG- 20, trioleato de glicerilo PEG-25, dioleato de PEG-32, laurato de glicerilo PEG-20, laurato de glicerilo PEG-30, estearato de glicerilo PEG-20, oleato de glicerilo PEG-20, oleato de glicerilo PEG-30, laurato de glicerilo PEG-30, laurato de glicerilo PEG-40, aceite de nuez de palmera PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-50, aceite de ricino PEG-40, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino PEG-60, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-60, aceite de maíz PEG-60, caprato/caprilatoglicéridos PEG-6 , caprato/caprilatoglicéridos PEG-8, poligliceril-10 laurato, PEG-30 colesterol, PEG-25 fitosterol, esteroles de soja PEG-30 , trioleato de PEG-20, oleato de sorbitano PEG-40 , laurato de sorbitano PEG-80 , polisorbato 20, polisorbato 80, lauril éter POE-9, lauril éter POE-23, oleil éter POE-10, oleil éter POE-20, estearil éter POE-20, succinato de tocoferilo PEG-100 , PEG-24 colesterol, laurato de poliglicerilo 10, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, PEG 10-100 nonilfenol serie, PEG 15-100 octilfenol serie, y poloxámeros.

Los tensioactivos lipófilos adecuados incluyen, a modo de ejemplo solamente: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres acetilados de ácidos grasos de glicerol; ésteres acetilados de ácidos grasos de alcohol inferior; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitano; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolsorbitano; esteroides y derivados de esteroides; esteroides y derivados de esteroides polioxietilados; ésteres de polietilenglicolalquilo; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono y diglicéridos; productos de transesterificación hidrófoba de un poliol con al menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; vitaminas/derivados de vitaminas liposolubles; y mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, los ejemplos no limitantes de tensioactivos lipófilos incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; y mezclas de los mismos, o son productos de transesterificación hidrófoba de un poliol con al menos un miembro de aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, y triglicéridos.

En una realización, la composición farmacéutica puede incluir un solubilizador para garantizar una buena solubilización y/o disolución de un compuesto tal como se proporciona en el presente documento y para reducir al mínimo la precipitación del compuesto. Esto puede ser especialmente importante para composiciones farmacéuticas para uso no oral, por ejemplo, composiciones farmacéuticas para inyección. También puede añadirse un solubilizador para aumentar la solubilidad del fármaco hidrófilo y/u otros componentes, tales como tensioactivos, o para mantener la composición farmacéutica como una solución o dispersión estable u homogénea.

Los ejemplos de solubilizadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol sorbitol, manitol, transcutole, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de la celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrinas; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de alrededor de 200 hasta alrededor de 6000, tales como PEG éter de alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofuro) o metoxi PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ε-caprolactama, N-alquilpirrolidona N-hidroalquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilacetilo , citrato de triethyl, oleato de etilo, caprilato de

etilo, butirato de etilo, triacetín, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, s-caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizadores conocidos en la técnica, tales como dimetilacetamida, dimetilisorbida, N-metilpirrolidona, monoctanoína, éter monoetilico de dietilenglicol, y agua.

también pueden usarse mezclas de solubilizadores. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, triacetín, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida N-metilpirrolidona N-hidroxietilpirrolidona polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofurol, transcutool, propilenglicol, dimetilisorbida. En algunas realizaciones, los solubilizadores incluyen sorbitol, glicerol, triacetín, alcohol etílico, PEG-400, glicofurol y propilenglicol.

La cantidad de solubilizador que puede incluirse no está limitada de forma concreta. La cantidad de un solubilizador dado puede limitarse a una cantidad bioaceptable, que puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizadores muy por encima de las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para aumentar al máximo la concentración de fármaco, eliminando el exceso de solubilizador antes de proporcionar la composición farmacéutica a un sujeto usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Por tanto, si está presente, el solubilizador puede estar en una proporción de peso de alrededor del 10 %, 25 %, 50 %, 100 %, o hasta alrededor del 200% en peso, sobre la base del peso combinado del fármaco, y otros excipientes. Si se desea, también pueden usarse cantidades muy pequeñas de solubilizador, tales como alrededor del 5 %, 2 %, 1 % o incluso menos. Típicamente, el solubilizador puede estar presente en una concentración de alrededor del 1 % hasta alrededor del 100 %, más típicamente, desde alrededor del 5 % hasta alrededor del 25 % en peso.

La composición farmacéutica puede incluir además uno o más aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos aditivos y excipientes incluyen, sin limitación, antiadherentes, agentes antiespumantes, agentes tamponadores, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, moduladores de la viscosidad, tonificantes, saborizantes, colorantes, perfumes, opacificantes, agentes suspensores, aglutinantes, cargas, plastificantes, lubricantes, y mezclas de los mismos.

Además, puede incorporarse un ácido o una base a la composición farmacéutica para facilitar el procesamiento, mejorar la estabilidad, o por otras razones. Los ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido amónico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, hidróxido de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de aluminio y magnesio, diisopropiletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y similares. También son adecuadas las bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tales como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido etanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico, y similares. También pueden usarse sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato disódico, hidrógenofosfato disódico, y dihidrógenofosfato sódico. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos, y similares. Los ejemplos pueden incluir, pero sin limitarse a, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

Son ácidos adecuados los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácidos alcanosulfónicos, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares.

Composiciones farmacéuticas para inyección. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas para inyección que contienen un compuesto tal como se desvela en el presente documento y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Los componentes y cantidades de agentes en las composiciones farmacéuticas son como se describen en el presente documento.

Las formas en las cuales pueden incorporarse las composiciones farmacéuticas desveladas para su administración mediante inyección, incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

Las soluciones acuosas en solución salina también se usan de forma convencional para inyección. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrinas, y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, para el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto tal como se desvela en el presente documento en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con diversos otros ingredientes tal como se ha enumerado anteriormente, según sea apropiado, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes apropiados de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, ciertos métodos de preparación son las técnicas de deshidratación al vacío y criodeshidratación que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional a partir de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Composiciones farmacéuticas para dispensación tópica (por ejemplo, transdérmica). En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas para dispensación transdérmica que contienen un compuesto tal como se desvela en el presente documento y un excipiente farmacéutico adecuado para dispensación transdérmica.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden prepararse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, o líquidas adecuadas para la administración oral o tópica, tales como geles, gelatinas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones acuosas, pomadas, soluciones, aceites, pastas, supositorios, pulverizadores, emulsiones, soluciones salinas, soluciones a base de dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los vehículos con densidades mayores son capaces de proporcionar una zona con una exposición prolongada a los principios activos. Por el contrario, una formulación en solución puede proporcionar una exposición más inmediata al principio activo de la zona elegida.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o de gel, que son compuestos que permiten mayor penetración de, o ayudan en la dispensación de, las moléculas terapéuticas a lo largo de la barrera de permeabilidad cutánea del estrato córneo. Existen muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración conocidas para las personas calificadas en la técnica de la formulación tópica. Los ejemplos de dichos vehículos y excipientes incluyen, pero no se limitan a, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y lauril sulfato sódico, pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Otra formulación de ejemplo para su uso en los métodos desvelados emplea dispositivos de dispensación transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de un compuesto tal como se proporciona en el presente documento en cantidades controladas, con o sin otro agente.

La construcción y uso de parches transdérmicos para la dispensación de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N° 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para la dispensación continua, pulsátil, o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Composiciones farmacéuticas para inhalación. Las composiciones farmacéuticas para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de las mismas, y polvos. Las composiciones farmacéuticas líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal para el efecto local o sistémico. Las composiciones farmacéuticas en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador, o el dispositivo nebulizador puede acoplarse a una máscara facial, o a un respirador intermitente de presión positiva. Las composiciones farmacéuticas en solución, suspensión, o en polvo pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral o nasal, desde dispositivos que dispensan la formulación de una manera apropiada.

Las composiciones farmacéuticas también pueden prepararse a partir de composiciones descritas en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural, o intrarraquídea. Las preparaciones para dichas composiciones farmacéuticas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, ed., *Handbook of Clinical Drug Data*, décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, ed., *Principles of Drug Action*, tercera edición, Churchill Livingston, Nueva York, 1990; Katzung, ed., *Basic and*

Clinical Pharmacology, novena edición, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman y Gilman, ed., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, décima edición, McGraw Hill, 2001; *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Lippincott Williams y Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, trigésimo segunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999).

5 La administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas tal como se desvela en el presente documento puede efectuarse mediante cualquier método que permita la dispensación de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen las vías orales, las vías intraduodenales, la inyección parenteral (incluyendo la intravenosa, intrarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o la infusión), la administración tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), la administración rectal, por medio de la dispensación local mediante catéter o estent o mediante inhalación. Los compuestos también pueden administrarse por vía intraadiposa o intratecal.

15 La cantidad de compuesto administrado dependerá del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosis eficaz puede estar en un intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, tal como desde alrededor de 1 a alrededor de 35 mg/kg/día, en dosis unitarias o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería una cantidad de alrededor de 0,05 a alrededor de 7 g/día, tal como de alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo indicado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo dichas dosis mayores en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

25 En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento se administra en una dosis individual. Típicamente, dicha administración será mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, a fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, pueden usarse otras vías de la forma apropiada. También puede utilizarse una dosis individual de un compuesto tal como se proporciona en el presente documento para el tratamiento de una afección aguda.

30 En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en el presente documento se administra en dosis múltiples. La dosificación puede ser alrededor de una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o más de seis veces al día. La dosificación puede ser alrededor de una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto, tal como se desvela en el presente documento, y otro agente se administran juntos hasta alrededor de 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto, tal como se proporciona en el presente documento, y un agente continúa durante menos de alrededor de 7 días. En otra realización más, la administración continúa durante más de alrededor de 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses, o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y se mantiene tanto como sea necesario.

40 La administración de los agentes tal como se desvela en el en el presente documento puede continuar tanto como sea necesario. En algunas realizaciones, un agente tal como se desvela en el presente documento se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días, En algunas realizaciones, un agente tal como se desvela en el presente documento se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día. En algunas realizaciones, un agente tal como se desvela en el presente documento se administra de forma crónica o sobre una base continua. por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

45 Una cantidad eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento puede administrarse en dosis, bien individuales o bien múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal e intradérmica, mediante inyección intrarterial, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía parenteral, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía oral, por vía tópica, o como un inhalante.

55 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento también pueden dispensarse por medio de un dispositivo impregnado o recubierto, tal como un estent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria. Dicho método de administración puede, por ejemplo, ayudar en la prevención o mejoría de las reestenosis que siguen a procedimientos tales como la angioplastia con globo. Sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, los compuestos, tales como los desvelados en el presente documento, pueden retrasar o inhibir la migración y proliferación de las células musculares lisas de la pared arterial, lo cual contribuye a la reestenosis. Un compuesto tal como se desvela en el presente documento puede administrarse, por ejemplo, mediante dispensación local desde los sostenes metálicos de estent, desde un injerto de estent desde injertos, o desde la cubierta o vaina de un estent. En algunas realizaciones, un compuesto tal como se desvela en el presente documento se mezcla con una matriz. Dicha matriz puede ser una matriz polimérica, y puede servir para unir el compuesto al estent. Las matrices poliméricas apropiadas para dicho uso incluyen, por ejemplo, poliésteres o copoliésteres a base de lactona, tales como polilactida, policaprolactona glicolida, poliortoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfacenos, copolímeros de poli (éter-éster) (por ejemplo, PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, poli(etilenvinilacetato), polímeros o copolímeros a base de acrilato (por ejemplo, polihidroxietilmetilmetacrilato, polivinilpirrolidina), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno y ésteres de celulosa. Las matrices adecuadas pueden ser no degradables o pueden degradarse

65

con el tiempo, liberando el compuesto o compuestos. Los compuestos tal como se desvela en el presente documento pueden aplicarse a la superficie del estent mediante diversos métodos tales como recubrimiento por inmersión/centrifugación, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, y/o recubrimiento con cepillo. Los compuestos pueden aplicarse en un disolvente y el disolvente se puede dejar evaporar, formando, por tanto, una
5 capa de compuesto sobre el estent. De forma alternativa, el compuesto puede colocarse en el cuerpo del estent o injerto, por ejemplo, en microcanales o microporos. Al implantarse, el compuesto difunde fuera del cuerpo del estent para entrar en contacto con la pared arterial. Dichos estent pueden prepararse sumergiendo un estent fabricado para contener dichos microporos o microcanales en una solución del compuesto tal como se divulga en el presente documento en un disolvente adecuado, seguido de la evaporación del disolvente. El exceso de fármaco en la
10 superficie del estent puede eliminarse por medio de un breve lavado adicional con disolvente. En otras realizaciones más, los compuestos tal como se divulga en el presente documento pueden unirse de forma covalente a un estent o injerto. Puede usarse un engarzador covalente que se degrade *in vivo*, dando lugar a la liberación del compuesto tal como se divulga en el presente documento. Para dicho fin puede usarse cualquier enlace biolábil, tal como enlaces éster, amida o anhídrido. Los compuestos que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse además por vía intravascular desde un globo usado durante la angioplastia. La administración extravascular de los compuestos a través del pericardio o por medio de la aplicación advencial de las formulaciones que se proporcionan en el presente documento también puede realizarse para reducir la reestenosis.

Una variedad de dispositivos de estent que pueden usarse tal como se describe, se divulga, por ejemplo, en las siguientes publicaciones: la Patente de EE.UU. nº 5.451.233; la Patente de EE.UU. nº 5.040.548; la Patente de EE.UU. nº 5.061.273; la Patente de EE.UU. nº 5.496.346; la Patente de EE.UU. nº 5.292.331; la Patente de EE.UU. nº 5.674.278; la Patente de EE.UU. nº 3.657.744; la Patente de EE.UU. nº 4.739.762; la Patente de EE.UU. nº 5.195.984; la Patente de EE.UU. nº 5.292.331; la Patente de EE.UU. nº 5.674.278; la Patente de EE.UU. nº 5.879.382; la Patente de EE.UU. nº 6.344.053.

Los compuestos que se proporcionan en el presente pueden administrarse en dosificaciones. En la técnica se conoce que, debido a la variabilidad entre sujetos de la farmacocinética de los compuestos, es necesaria la individualización de la dosificación para una terapia óptima. La dosificación para un compuesto que se proporciona en el presente documento puede encontrarse mediante experimentación rutinaria teniendo en cuenta la presente divulgación.

Cuando un compuesto que se proporciona en el presente documento, se administra en una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una semivida más corta que el compuesto que se proporciona en el presente documento, pueden ajustarse como corresponde formas de dosificación unitarias del agente y del compuesto que se proporciona en el presente documento.

La composición farmacéutica de interés puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, o suspensión, para la inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para la administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias para administración individual de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto tal como se proporciona en el presente documento como principio activo. Además, puede incluir otros agentes, vehículos, adyuvantes, etc., medicinales o farmacéuticos.

Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de compuesto activo en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan *kits*. Los *kits* incluyen un compuesto o compuestos tal como se describe en el presente documento, en un envasado adecuado, y material escrito que puede incluir instrucciones de uso, discusión de estudios clínicos, listado de efectos secundarios, y similares. Dichos *kits* también pueden incluir información, tal como referencias bibliográficas de literatura científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes de estos y similares, que indiquen o establezcan las actividades y/o ventajas de la composición farmacéutica, y/o que describan la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, u otra información útil para el profesional sanitario. Dicha información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que usan animales de experimentación que implican modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos con seres humanos. El *kit* puede contener además otro agente. En algunas realizaciones, el compuesto tal como se desvela en el presente documento y el agente se proporcionan como composiciones farmacéuticas separadas en recipientes separados dentro del *kit*. En algunas realizaciones, el compuesto tal como se desvela en el presente documento y el agente se proporcionan como una composición farmacéutica individual dentro de un recipiente en el *kit*. Los envasados adecuados y los artículos adicionales para su uso (por ejemplo, vaso medidor para las preparaciones líquidas, envoltorios de aluminio para reducir al mínimo la exposición al aire y similares) se conocen en la técnica y pueden incluirse en el *kit*. Los *kits* descritos en el presente documento pueden proporcionarse, venderse y/o promocionarse a los profesionales sanitarios, incluyendo médicos, personal de enfermería, farmacéuticos, técnicos farmacéuticos, y similares. En algunas realizaciones, los *kits* también pueden venderse directamente al consumidor.

Las fosfoinosítido-3-cinasas (PI3K) son miembros de una familia conservada de lipido-cinasas que regulan numerosas funciones celulares, incluyendo proliferación, diferenciación, supervivencia celular y metabolismo. Existen varias clases de PI3K en las células de mamífero, incluyendo el subgrupo de la clase IA (por ejemplo, PI3K α , β , δ), que se activan en general por receptores tirosina-cinasas (RTK); la clase IB (por ejemplo, PI3K γ), que se activa por receptores acoplados a proteína G, entre otros.

Las PI3Ks ejercen sus actividades biológicas por medio de una "vía de señalización mediada por PI3K" que incluye varios componentes que transducen de forma directa y/o indirecta una señal desencadenada por una PI3K, incluyendo la generación de un mensajero secundario fosfatidilinositol, 3, 4, 5-trifosfato (PIP3) en la membrana plasmática, la activación de una señalización de proteína G heterotrimérica, y la generación de segundos mensajeros adicionales tales como AMPc, DAG, e IP3, todos lo cual conduce a una extensa cascada de activación de proteína-cinasa (revisado en Vanhaesebroeck, B. *et al.* (2001) *Annu Rev Biochem.* 70:535-602). Por ejemplo, PI3K δ se activa por receptores celulares a través de una interacción entre los dominios SH2 de la subunidad reguladora de PI3K (p85) SH2, o a través de la interacción directa con RAS. El PIP3 producido por las PI3K activa las etapas posteriores de las vías efectoras a través de la interacción con enzimas que contienen dominio de homología con plextrina (PH) (por ejemplo, PDK-1 y AKT [PKB]). (Fung- Leung WP. (2011) *Cell Signal.* 23(4):603-8). Al contrario que PI3K δ , PI3K γ no es una PI3K de la clase IA, y no está asociada con una subunidad reguladora de la familia P85, sino con una subunidad reguladora de la familia de la familia p110. PI3K γ está asociada con receptores acoplados a proteína G (GPCR, de *G-protein coupled receptors*), y es responsable de la rapidísima inducción del PIP3, y también puede ser activada por RAS.

Tal como se usa en el presente documento, un "trastorno mediado por PI3K" se refiere a una enfermedad o afección que implica una vía de señalización mediada por PI3K aberrante. En una realización, en el presente documento se proporciona un método para tratar un trastorno mediado por PI3K en un sujeto, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar un trastorno mediado por PI3K δ o PI3K γ en un sujeto, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para inhibir al menos una PI3K δ o PI3K γ , comprendiendo el método poner en contacto una célula que expresa PI3K *in vitro* o *in vivo* con una cantidad eficaz del compuesto o composición divulgados en el presente documento. Las PI3K se han asociado con una amplia gama de afecciones, incluyendo las inmunitarias, el cáncer y la trombosis (revisado en Vanhaesebroeck, B. *et al.* (2010) *Current Topics in Microbiology and Immunology*, DOI 10.1007/82_2010_65). Por ejemplo, Las PI3K de la clase I, concretamente las isoformas PI3K γ y PI3K δ , se expresan en niveles muy altos en los leucocitos y se han asociado con la inmunidad innata y adaptativa; por lo tanto, se cree que estas PI3Ks son importantes mediadores en los trastornos inflamatorios y en las patologías hematológicas malignas (revisado en Harris, SJ *et al.* (2009) *Curr Opin Investig Drugs* 10(11):1151-62); Rommel C. *et al.* (2007) *Nat Rev Immunol* 7(3): 191-201; Durand CA *et al.* (2009) *J Immunol.* 183(9):5673-84; Dil N, Marshall AJ. (2009) *Mol Immunol.* 46(10): 1970-8; Al- Alwan MM *et al.* (2007) *J Immunol.* 178(4):2328-35; Zhang TT, *et al.* (2008) *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):811-819.e2; Srinivasan L, *et al.* (2009) *Cell* 139(3):573-86).

Numerosas publicaciones apoyan papeles de PI3K δ , PI3K γ , y PBK β en la diferenciación, mantenimiento, y activación de las células inmunitarias y malignas, tal como se describe con más detalle más adelante.

La importancia de PBK- δ en el desarrollo y la función de los linfocitos B está respaldada por estudios de inhibidores y modelos genéticos. PBK- δ es un importante mediador de la señalización del receptor de linfocitos B (BCR, de *B-cell receptor*), y está en las fases anteriores de la activación de AKT, del flujo de calcio, de PLC γ , MAP-cinasa, P70S6k, y FOXO3a. PBK- δ también es importante en la señalización de IL4R, SIP, y CXCR5, y se ha demostrado que modula respuestas a los receptores de tipo *tol* 4 y 9. Los inhibidores de PI3K δ han demostrado la importancia de PI3K δ en el desarrollo de los linfocitos B (linfocitos de la zona marginal y B1), la activación, quimiotaxis, migración y la recircularización del linfocito B hacia el tejido linfoide, y en el control del cambio de clase de inmunoglobulina que conduce a la producción de IgE. Clayton E *et al.* (2002) *J Exp Med.* 196(6):753-63; Bilancio A, *et al.* (2006) *Blood* 107(2):642-50; Okkenhaug K. *et al.* (2002) *Science* 297(5583): 1031-4; Al-Alwan MM *et al.* (2007) *J Immunol.* 178(4):2328-35; Zhang TT, *et al.* (2008) *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(4):811-819.e2; Srinivasan L, *et al.* (2009) *Cell* 139(3):573-86)

En los linfocitos T, se ha demostrado que PI3K δ tiene un papel en la señalización del receptor y las citocinas de los linfocitos T, y está en las fases anteriores a AKT, PLC γ , y GSK3b. En estudios de delección de PI3K δ , o de ratones con activación de la cinasa muerta, o de inhibidores, se han observado defectos en los linfocitos T incluyendo proliferación, activación y diferenciación, que conducen a una respuesta reducida de los linfocitos T colaboradores 2 (TH2, de *T helper 2*), defectos específicos de los linfocitos T de memoria (reducción DTH), defectos en el trasiego celular dependiente de antígenos, y defectos en la quimiotaxis/migración frente a quimioquinas (por ejemplo, SIP, CCR7, CD62L). (Garmon F. *et al.* (2008) *Blood* 111(3): 1464- 71; Okkenhaug K *et al.* (2006). *J Immunol.* 177(8):5122-8; Soond DR, *et al.* (2010) *Blood* 115(11):2203-1 3; Reif K, (2004). *J Immunol.* 2004;173(4):2236-40; Ji H. *et al.* (2007) *Blood* 110(8):2940-7; Webb LM, *et al.* (2005) *J Immunol.* 175(5):2783-7; Liu D, *et al.* (2010) *J Immunol.* 184(6):3098-105; Haylock-Jacobs S, *et al.* (2011) *J Autoimmun.* 2011;36(3-4):278-87; Jarmin SJ, *et al.* (2008) *J Clin Invest.* 118(3): 1154-64).

En los neutrófilos, PI3K δ junto con PI3K γ , y PI3K β , contribuye a las respuestas frente a inmunocomplejos, señalización de FCgRII, incluyendo migración y estallido respiratorio de los neutrófilos. Los neutrófilos humanos sufren una rápida inducción del PIP3 en respuesta al receptor del péptido formilo (FMLP) o al componente del complemento C5a (C5a) de una manera dependiente de PI3K γ , seguida de un periodo más largo de producción de PIP3 que es dependiente de PI3K δ , y es esencial para el estallido respiratorio.

A la respuesta frente a inmunocomplejos contribuyen PI3K δ , PI3K γ , y PI3K β , y es un importante mediador del daño tisular en modelos de enfermedad autoinmunitaria (Randis TM *et al.* (2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24; Pinho V, (2007) *J Immunol.* 179(11):7891-8; Sadhu C. *et al.* (2003) *J Immunol.* 170(5):2647-54; Condliffe AM *et al.* (2005) *Blood* 106(4):1432-40).

En los macrófagos recogidos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la capacidad de respuesta a glucocorticoides puede restaurarse mediante tratamiento de las células con inhibidores de PI3K δ . Los macrófagos también dependen de PI3K δ y PI3K γ para su respuesta a inmunocomplejos a través de la reacción de Arthus (señalización de FCgR y C5a) (Randis TM, *et al.* (2008) *Eur J Immunol.* 38(5): 1215-24; Marwick JA *et al.* (2009) *Am J Respir Crit Care Med.* 179(7):542-8; Konrad S, *et al.* (2008) *J Biol Chem.* 283(48):33296-303).

En los mastocitos, la proliferación dependiente del factor de células troncales (SCF, de *stem cell factor*) e IL3, la diferenciación y la función son dependientes de PI3K δ , como lo es la quimiotaxis. La reticulación de FCgR1 por alérgeno/IgE que da como resultado la liberación de citocinas y la desgranulación de los mastocitos se inhibe seriamente mediante tratamiento con inhibidores de PI3K δ , lo que sugiere un papel de PI3K δ en la enfermedad alérgica (Ali K *et al.* (2004) *Nature* 431(7011): 1007-11; Lee KS, *et al.* (2006) *FASEBJ.* 20(3):455-65; Kim MS, *et al.* (2008) *Trends Immunol.* 29(10):493-501).

Las células citolíticas naturales (NK, de *natural killer*) son dependientes tanto de PI3K δ como de PI3K γ para una migración eficaz hacia las quimiocinas, incluyendo CXCL10, CCL3, SIP y CXCL12, o in en respuesta a LPS en el peritoneo (Guo H, *et al.* (2008) *J Exp Med.* 205(10):2419-35; Tassi I, *et al.* (2007) *Immunity* 27(2):214-27; Saudemont A, (2009) *Proc Natl Acad Sci USA.* 106(14):5795-800; Kim N, *et al.* (2007) *Blood* 110(9):3202-8).

Los papeles de PI3K δ , PI3K γ , y PBK β en la diferenciación, mantenimiento, y activación de las células inmunitarias apoya un papel de estas enzimas en los trastornos inflamatorios que abarcan desde enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple) hasta trastornos inflamatorios alérgicos, tales como asma y EPOC. Se dispone de numerosos datos en modelos experimentales en animales, o puede evaluarse usando modelos animales reconocidos en la técnica. En una realización, en el presente documento se describe un método para tratar trastornos inflamatorios que abarcan desde enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple) hasta trastornos inflamatorios alérgicos, tales como asma y EPOC usando un compuesto que se describe en el presente documento.

Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de PI3K δ y/o γ tienen actividad antiinflamatoria en varios modelos autoinmunitarios animales para artritis reumatoide (Williams, O. *et al.* (2010) *Chem Biol*, 17(2): 123-34; documentos WO 2009/088986; WO2009/088880; WO 2011/008302). PI3K δ se expresa en el tejido sinovial de la AR RA (especialmente en el revestimiento sinovial que contiene sinoviocitos similares a los fibroblastos (FLS, de *fibroblast-like synoviocytes*), y se ha demostrado que los inhibidores de PI3K δ son eficaces inhibiendo el crecimiento y supervivencia del sinoviocito (Bartok *et al.* (2010) *Arthritis Rheum* 62 Supl 10:362). Se ha demostrado que varios inhibidores de PI3K δ y γ mejoran los síntomas artríticos (por ejemplo, hinchazón de las articulaciones, reducción de los niveles de colágeno inducidos por el suero, reducción de las patologías y/o inflamación articulares), en modelos de AR reconocidos en la técnica, tales como artritis inducida por colágeno y artritis inducida por adyuvantes (documentos WO 2009/088986; WO2009/088880; WO 2011/008302).

También se ha demostrado el papel de PI3K δ en modelos de respuesta dependiente de linfocitos T, incluyendo el modelo HTR. En el modelo de esclerosis múltiple de encefalitis autoinmunitaria (EAI) experimental murina, los ratones mutantes dobles PI3K γ/δ son resistentes. También se ha demostrado que los inhibidores de PI3K δ bloquean la inducción y desarrollo de la enfermedad de EAI de los linfocitos TH-17 tanto *in vitro* como *in vivo* (Haylock-Jacobs, S. *et al.* (2011) *J. Autoimmunity* 36(3-4):278-87).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja que en diferentes estadios requiere de los linfocitos T de memoria, la expansión policlonal y diferenciación a células plasmáticas de los linfocitos B, y la respuesta de la inmunidad innata frente a moléculas de patrones moleculares asociados a daño endógeno (DAMP, de *damage associated molecular pattern*), y las respuestas inflamatorias frente a inmunocomplejos a través del sistema de complemento, así como de los receptores Fc. El papel de PI3K δ y PI3K γ juntas en estas vías y tipos celulares sugiere que el bloqueo con un inhibidor sería eficaz en estas enfermedades. También se ha predicho un papel para PI3K en el lupus mediante dos modelos genéticos de lupus. La delección del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) conduce a un fenotipo de tipo lupus, al igual que la activación transgénica de las PI3K de la clase 1A, que incluye a PI3K δ . La delección de PI3K γ en el modelo de lupus por clase 1A activada transgénicamente es protector, y el tratamiento con un inhibidor selectivo de PI3K γ en el modelo murino de lupus *MLRUp* mejora los síntomas (Barber, DF *et al.* (2006) *J. Immunol.* 176(1): 589-93).

En la enfermedad alérgica, se ha demostrado mediante modelos genéticos y mediante tratamiento con inhibidores que PI3K δ es esencial para la activación de los mastocitos en un ensayo de anafilaxia pasiva cutánea (Ali K *et al.* (2008) *J Immunol.* 180(4):2538-44; Ali K, (2004) *Nature* 431(7011): 1007-11). En una determinación pulmonar de la respuesta a inmunocomplejos (reacción de Arthus) un individuo nuligénico para PI3K δ es resistente, mostrando un defecto en la activación de macrófagos y en la producción de C5a. Los estudios con nuligénicos y los estudios con inhibidores tanto de PI3K δ como de PI3K γ apoyan un papel para estas dos enzimas en el modelo de inflamación alérgica de las vías respiratorias superiores e hiperreactividad inducida por ovoalbumina (Lee KS *et al.* (2006) *FASEB J.* 20(3):455-65). Se observó reducción de la infiltración de eosinófilos, neutrófilos, y de linfocitos así como de citocinas TH2 (IL4, IL5, e IL13) tanto con inhibidores específicos de PI3K δ como dobles PI3K δ y PI3K γ en el modelo de asma inducido por OVA (Lee KS *et al.* (2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9).

La inhibición de PI3K δ y PI3K γ puede usarse para tratar la EPOC. En el modelo de EPOC de ratón expuesto a humo, el ratón nuligénico para PI3K δ no desarrolla la resistencia a glucocorticoide inducida por humo, mientras que los ratones naturales y los nuligénicos para PI3K γ lo hacen. Una formulación de inhibidor doble PI3K δ y PI3K γ bloqueaba la inflamación en modelos de EPOC de LPS o humo, determinado mediante neutrofilia y resistencia a glucocorticoide (Doukas J, *et al.* (2009) *J Pharmacol Exp Ther.* 328(3):758- 65).

Las PI3K de la clase I, concretamente las isoformas PI3K δ y PI3K γ , también están asociadas con cánceres (revisado, por ejemplo, en Vogt, PK *et al.* (2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:79-104; Fresno Vara, JA *et al.* (2004) *Cancer Treat Rev.* 30(2): 193-204; Zhao, L y Vogt, PK. (2008) *Oncogene* 27(41):5486-96). Se ha demostrado que los inhibidores de PI3K, por ejemplo, PI3K δ y/o γ , tienen actividad anticancerosa (por ejemplo, Courtney, KD *et al.* (2010) *J Clin Oncol.* 28(6):1075-1083; Markman, B *et al.* (2010) *Ann Oncol.* 21(4):683-91; Kong, D y Yamori, T (2009) *Curr Med Chem.* 16(22):2839-54; Jimeno, A *et al.* (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (supl; resumen 3542); Flinn, IW *et al.* (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (supl; resumen 3543); Shapiro, G *et al.* (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (supl; resumen 3500); Wagner, AJ *et al.* (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (supl; resumen 3501); Vogt, PK *et al.* (2006) *Virology* 344(1): 131-8; Ward, S *et al.* (2003) *Chem Biol.* 10(3):207- 13; documentos WO 2011/041399; US 2010/0029693; US 2010/0305096; US 2010/0305084). En una realización, en el presente documento se describe un método para tratar el cáncer,

Los tipos de cáncer que pueden tratarse con un inhibidor de PI3K (concretamente, PI3K δ y/o γ) incluyen, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica (por ejemplo, Salmena, L *et al.* (2008) *Cell* 133:403-414; Chapuis, N *et al.* (2010) *Clin Cancer Res.* 16(22):5424-35; Khwaja, A (2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:169-88); linfoma, por ejemplo, linfoma no de Hodgkin (por ejemplo, Salmena, L *et al.* (2008) *Cell* 133:403-414); cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer no microcítico de pulmón, cáncer microcítico de pulmón (por ejemplo, Herrera, VA *et al.* (2011) *Anticancer Res.* 31(3):849-54); melanoma (por ejemplo, Haluska, F *et al.* (2007) *Semin Oncol.* 34(6):546-54); cáncer de próstata, Sarker, D *et al.* (2009) *Clin Cancer Res.* 15(15):4799-805); glioblastoma (por ejemplo, Chen, JS *et al.* (2008) *Mol Cancer Ther.* 7:841-850); cáncer de endometrio (por ejemplo, Bansal, N *et al.* (2009) *Cancer Control.* 16(1):8-13); cáncer de páncreas (por ejemplo, Furukawa, T (2008) *J Gastroenterol.* 43(12):905-11); carcinoma de células renales (por ejemplo, Porta, C y Figlin, RA (2009) *J Urol.* 182(6):2569-77); cáncer colorrectal (por ejemplo, Saif, MW y Chu, E (2010) *Cancer J.* 16(3):496-201); cáncer de mama (por ejemplo, Torbett, NE *et al.* (2008) *Biochem J.* 415:97-100); cáncer de tiroides (por ejemplo, Brzezianska, E y Pastuszak-Lewandoska, D (2011) *Front Biosci.* 16:422-39); y cáncer de ovario (por ejemplo, Mazzeletti, M y Brogginini, M (2010) *Curr Med Chem.* 17(36):4433-47).

Numerosas publicaciones apoyan un papel de PI3K δ y PI3K γ en el tratamiento de los cánceres hematológicos. PI3K δ y PI3K γ se expresan en niveles elevados en el compartimento hemo, y en algunos tumores sólidos, incluyendo de próstata, de mama y glioblastomas (Chen J.S. *et al.* (2008) *Mol Cancer Ther.* 7(4):841-50; Ikeda H. *et al.* (2010) *Blood* 116(9): 1460-8). En los cánceres hematológicos, incluyendo leucemia mieloide aguda (LMA), mieloma múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica (LLC), la sobreexpresión y la activación constitutiva de PI3K δ apoya el modelo de que la inhibición de PI3K δ podría ser terapéutica (Billottet C, *et al.* (2006) *Oncogene* 25(50):6648-59; Billottet C, *et al.* (2009) *Cancer Res.* 69(3):4027-36; Meadows, SA, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Ikeda H, *et al.* (2010) *Blood* 116(9): 1460-8; Herman SE *et al.* (2010) *Blood* 116(12):2078-88; Herman SE *et al.* (2011). *Blood* 117(16):4323-7. En una realización, en el presente documento se describe un método para tratar cánceres hematológicos incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia mieloide aguda (LMA), mieloma múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica (LLC).

Se ha evaluado un inhibidor de PI3K δ (CAL-101) en un ensayo de fase 1 en pacientes con patologías hematológicas malignas, y mostró actividad en pacientes con LLC con características de mal pronóstico. En la LLC, la inhibición de PI3K δ no solo afecta a las células tumorales de forma directa, sino que también afecta a la capacidad de las células tumorales para interactuar con su microentorno. Este microentorno incluye el contacto con, y con factores de las células del estroma, linfocitos T, células de tipo enfermera, así como con otras células tumorales. CAL-101 suprime la expresión de factores procedentes del estroma y de los linfocitos T incluyendo CCL3, CCL4, y CXCL13, así como la capacidad de las células tumorales de LLC para responder a estos factores. El tratamiento con CAL-101 en los pacientes con CLL induce una rápida reducción del ganglio linfático y la redistribución de los linfocitos en la circulación, y afecta a las señales tónicas de supervivencia a través del BCR, conduciendo a una viabilidad celular reducida, y a un aumento de la apoptosis. El tratamiento con CAL-101 como agente único también fue activo en linfoma de las células del manto y resistente a linfoma no de Hodgkin (Furman, RR, *et al.* 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de

diciembre de 2010; Orlando, FL; Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Webb, HK, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Meadows, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Kahl, B, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Lannutti BJ, et al. (2011) *Blood* 117(2):591-4).

Los inhibidores de PI3K δ han mostrado actividad contra gliomas positivos para PI3K δ *in vitro* (Kashishian A, et al. Póster presentado en: The American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting; 2-6 de abril de 2011; Orlando, FL). PI3K β es la isoforma de PI3K que se activa más frecuentemente en los tumores en los que PTEN está mutado (Ward S, et al. (2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13). En este subgrupo de tumores, el tratamiento con el inhibidor de PI3K δ , bien solo o bien en combinación con un agente citotóxico puede ser eficaz.

Otro mecanismo para que los inhibidores de PI3K δ tengan efecto en los tumores sólidos implica la interacción de las células tumorales con su microentorno. PI3K δ , PI3K γ , y PI3K β es expresan en las células inmunitarias que infiltran tumores, incluyendo los linfocitos, macrófagos, y neutrófilos infiltrantes de tumores. Los inhibidores de PI3K δ pueden modificar la función de estas células inmunitarias asociadas a tumores y cómo responden a las señales del estroma, del tumor, y entre sí, y afecta de esta forma a las células tumorales y a las metástasis (Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL).

PI3K δ también se expresa en las células endoteliales. Se ha demostrado que en ratones tratados con inhibidores selectivos de PI3K δ los tumores se destruyen más fácilmente que con radioterapia. En este mismo estudio, el inhibidor de PI3K altera la formación de la red capilar, y se postula que este defecto contribuye a la mayor destrucción mediante radiación. Los inhibidores de PI3K δ pueden afectar la forma en la que los tumores interactúan con su microentorno, incluyendo células del estroma, células inmunitarias, y células endoteliales y ser terapéuticos, bien por sí mismos, o bien en conjunto con otra terapia (Meadows, SA, et al. Artículo presentado en: 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Geng L, et al. (2004) *Cancer Res.* 64(14):4893-9).

En el presente documento se desvelan métodos para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas para tratar afecciones patológicas, incluyendo, pero sin limitarse a enfermedades asociadas con el funcionamiento defectuoso de uno o más tipos de PI3 cinasa. En Sadu et al., documento WO 01/81346, se expone una descripción detallada de afecciones y trastornos mediados por actividad cinasa p110 δ .

Los métodos y tratamientos desvelados en el presente documento comprenden la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento.

Esta divulgación comprende un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un sujeto que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. Dicho método puede relacionarse con el tratamiento de un cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, de timo, cerebral, de pulmón, carcinoma epidermoide, de piel, de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad oral y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, de páncreas, de mama, de cuello de útero, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, del SNC del SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. Dicho método puede relacionarse con el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o de próstata (por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata (HBP)).

En el presente documento se desvela un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio, incluyendo enfermedades autoinmunitarias en un sujeto. El método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen pero no se limitan a encefalomiелitis aguda diseminada (EAD), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre (SGB), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclonía-mioclónia (SOM), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), y anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de la fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo, y vulvodinia. Otros trastornos incluyen trastornos de la resorción ósea y trombosis.

En el presente documento se desvelan métodos para el tratamiento de trastornos o afecciones en los que la isoforma δ de PI3K está implicada en mayor medida que otras isoformas de PI3K tales como PI3K α y/o β . La inhibición selectiva de PI3K δ y/o PI3K γ puede proporcionar ventajas sobre el uso de compuestos menos selectivos que inhiben PI3K α y/o β , tales como un perfil mejorado de efectos secundarios o una reducción disminuida de la capacidad de reducir una infección bacteriana, vírica y/o fúngica.

Se desvela un método de tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias que comprende la administración a un sujeto (p ej., un mamífero) de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos tal como se desvela en el presente documento, que inhiben de forma selectiva a PI3Kδ y/o PI3Kγ en comparación con todas las demás PI3 cinasas de tipo I. Dicha inhibición selectiva de PI3Kδ y/o PI3Kγ puede ser ventajosa para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, la inhibición selectiva de PI3Kδ puede inhibir respuestas inflamatorias asociadas con enfermedades inflamatorias, enfermedad autoinmunitaria, o enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria indeseable incluyendo pero sin limitarse a asma, enfisema, alergia, dermatitis, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, enfermedad de injerto contra huésped, La inhibición selectiva de PI3Kδ puede proporcionar además una reducción de la respuesta inflamatorio o inmunitaria indeseable sin una reducción simultánea de la capacidad de reducir una infección bacteriana, vírica o fúngica. La inhibición selectiva tanto de PI3Kδ como de PI3Kγ puede ser ventajosa para inhibir la respuesta inflamatoria en el sujeto en mayor grado que el que proporcionarían los inhibidores que inhiben de forma selectiva solo PI3Kδ o PI3Kγ. Uno o más de los métodos desvelados puede ser eficaz para reducir la producción *in vivo* de anticuerpos específicos alrededor de 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o alrededor de 1000 veces o más, Uno o más de los métodos desvelados puede ser eficaz para reducir la producción *in vivo* de IgG3 y/o IgGM específicas alrededor de 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o alrededor de 1000 veces o más,

Uno o más de los métodos desvelados puede ser eficaz para mejorar los síntomas asociados con la artritis reumatoide incluyendo pero sin limitarse a una reducción de la hinchazón de las articulaciones, una reducción de los niveles séricos de anticógeno, y/o una reducción de la patología articular tal como resorción ósea, lesión del cartilago, paño, y/o inflamación. Los métodos desvelados pueden ser eficaces para reducir la inflamación de los tobillos en al menos alrededor de un 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, o alrededor del 75% al 90%. Los métodos desvelados pueden ser eficaces para reducir la inflamación de las rodillas en al menos alrededor de un 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, o alrededor del 75 % al 90 % o más. Los métodos desvelados pueden ser eficaces para reducir los niveles de anticógeno tipo II sérico en al menos alrededor del 10 % 12 %, 15 %, 20 %, 24 %, 25 %, 30 %, 35 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 86 %, 87 %, o alrededor del 90 % o más. Los métodos desvelados pueden ser eficaces para reducir las puntuaciones histológicas de los tobillos en al menos alrededor de un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o más. Los métodos desvelados pueden ser eficaces para reducir las puntuaciones histológicas de las rodillas en alrededor de un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o más.

En el presente documento se desvelan métodos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades respiratorias incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades que afectan a los lóbulos pulmonares, cavidad pleural, bronquios, tráquea, vías respiratorias altas, o a los nervios y músculos para la respiración. Por ejemplo, se desvelan métodos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una expresión genérica para un grupo de enfermedades del tracto respiratorio que se caracterizan por la obstrucción o la limitación del flujo aéreo. Las afecciones incluidas en esta expresión genérica incluyen, pero no se limitan a: bronquitis crónica, enfisema, y bronquiectasia.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento del asma. Asimismo, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la endotoxemia y la sepsis. En una realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En otra realización más, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la dermatitis atópica o por contacto. La dermatitis por contacto incluye dermatitis irritativa, dermatitis fototóxica, dermatitis alérgica, dermatitis fotoalérgica, urticaria por contacto, dermatitis sistémica por contacto y similares. La dermatitis irritativa puede producirse cuando se usa demasiada cantidad de una sustancia sobre la piel o cuando la piel es sensible a cierta sustancia. La dermatitis atópica, a veces llamada eccema, es un tipo de dermatitis, una enfermedad cutánea atópica.

La divulgación comprende un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un sujeto que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. Dicho método puede ser para tratar una enfermedad seleccionada de entre angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatopatías, tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular asociada a la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de páncreas, de próstata, de colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado de dichos compuestos farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con métodos tal como se desvela en el presente documento incluyen, por ejemplo, pero sin limitarse a, pacientes a los que se les ha diagnosticado psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; HBP; cáncer de mama, tal como un carcinoma ductal en el tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloideos, carcinomas tubulares, y cáncer de

mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo tumores ováricos epiteliales, tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal, cáncer uterino; cáncer de cuello de útero, tal como adenocarcinoma del epitelio del cuello del útero, incluyendo carcinoma epidermoide y adenocarcinoma; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado de entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer de páncreas, tal como carcinoma epitelioide en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como carcinoma de células de transición en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células de transición), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas epidermoides, adenocarcinomas, y cánceres microcíticos; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoide aguda, leucemia linfoide crónica, leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), mastocitosis, leucemia linfoide crónica (LLC), mieloma múltiple (MM), y síndrome mielodisplásico (SMD), cáncer óseo; cáncer de pulmón, tal como carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), que se divide en carcinomas epidermoides, adenocarcinomas, y carcinomas indiferenciados de células grandes, y carcinoma microcítico de pulmón; cáncer de piel, tal como carcinoma basocelular, melanoma, carcinoma epidermoide y queratosis actínica, que es una afección de la piel que en ocasiones se transforma en carcinoma epidermoide; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (del ojo); cáncer hepático primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides, tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA, tal como linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma inmunoblástico de linfocitos B y linfoma de células pequeñas no escindidas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, incluyendo virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), y carcinoma hepatocelular; virus linfótrofo humano de tipo 1 (HTLV-1) y leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello de útero; cánceres del sistema nervioso central (SNC), tales como tumor cerebral primario, el cual incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, Schwannoma, y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP) tales como neuromas acústicos y tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (TMVNP), incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno, y tumor mülleriano mixto maligno; cáncer orofaríngeo y de la cavidad oral tal como, cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo, cáncer nasofaríngeo, y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores estromales gástricos, y tumores carcinoides; cáncer testicular tal como tumores de las células germinales (TCG), los cuales incluyen seminomas y no seminomas, y tumores del estroma gonadal, los cuales incluyen tumores de las células de Leydig y tumores de las células de Sertoli; cáncer de timo tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin carcinoides o tumores carcinoides; cáncer rectal, y cáncer de colon.

La divulgación incluye un método de tratamiento de la diabetes en un sujeto que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar el acné.

Además, Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la arteriosclerosis, incluyendo aterosclerosis. La arteriosclerosis es una expresión general que describe cualquier endurecimiento de las arterias medianas o grandes. La aterosclerosis es un endurecimiento da una arteria debido específicamente a una placa ateromatosa.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad renal autoinmunitaria primaria o secundaria caracterizada por la inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomática, o presentarse con hematuria y/o proteinuria. Existen muchos tipos reconocidos, divididos en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infecciosas (patógenos bacterianos, víricos o parasitarios), autoinmunitarias o paraneoplásicas.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomiéлитis aguda diseminada (EAD) enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre (SGB), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso, miastenia grave, síndrome de opsoclonía-mioclonía (SOM), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, artrosis, uveoretinitis péñfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter,, arteritis de Takayasu arteritis temporal anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de la fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitíligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis bronquiolititis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ovaritis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

En el presente documento se desvela un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, reestenosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

En el presente documento se desvelan métodos para alterar la función de un leucocito o alterar la función de un osteoclasto. El método incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una cantidad alteradora de la función, de un compuesto tal como se describe en el presente documento.

Se desvelan métodos para tratar la enfermedad oftalmológica mediante la administración de uno o más de los compuestos o composiciones farmacéuticas de interés al ojo del sujeto.

Los métodos que se desvelan más para la administración de los compuestos que se proporcionan en el presente documento incluyen por medio de colirio, inyección intraocular, inyección intravítrea, vía tópica, o a través del uso de un dispositivo de elución de fármaco, una microcápsula, un implante, o un dispositivo de microfluidos. En algunos casos, los compuestos tal como se desvelan en el presente documento se administran con un vehículo o excipiente que aumenta la penetrancia intraocular del compuesto tal como una emulsión de aceite y agua con partículas coloides que tienen un núcleo oleoso rodeado por una película interfacial. Se prevé que puedan usarse todas las vías locales al ojo, incluyendo la administración tópica, subconjuntival, periocular, retrobulbar, subtenoniana, intracamerar, intravítrea, intraocular, subretiniana, yuxtaescleral y supracoroidea. La administración sistémica o parenteral puede ser factible incluyendo, pero sin limitarse a la dispensación intravenosa, subcutánea, y oral. Un método de administración de ejemplo será la inyección intravítrea o subtenoniana de soluciones o suspensiones, o la colocación intravítrea o subtenoniana de dispositivos bioerosionables o no bioerosionables, o mediante la administración ocular tópica de soluciones o suspensiones, o la administración yuxtaesclerótica posterior de una formulación en gel o en crema.

En algunos casos, las partículas coloides incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado polioxietileno de aceite de ricino, un éster de sorbitano, o un estearato de polioxilo. En algunos casos, el agente catiónico es alquilamina, una alquilamina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un aminoalcohol, una sal de biguanidina, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el compuesto catiónico es una sal de biguanidina tal como clorhexidina, poliaminopropilbiguanidina fenformina, alquilbiguanidina, o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el compuesto de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, haluro de cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralimetenammina, haluro de miristalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es un cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fase oleosa es aceite mineral y aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena mediana, aceite de coco, aceites hidrogenados comprendiendo aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado o aceite de soja hidrogenado; derivados de aceite de ricino polioxietileno, comprendiendo aceite de ricino poluoxil-40 hidrogenado, aceite de ricino poluoxil-60 hidrogenado o aceite de ricino poluoxil-100 hidrogenado.

En algunas realizaciones, en el presente documento se desvelan métodos de modulación de la actividad de una PI3 cinasa poniendo en contacto la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento. La modulación puede ser inhibir o activar la actividad cinasa. En el presente documento se desvelan métodos de inhibición de la actividad cinasa poniendo en contacto la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento en solución. En el presente documento se desvelan métodos de inhibición de la actividad cinasa poniendo en contacto una célula, tejido, órgano que exprese la cinasa de interés. En el presente documento se desvelan métodos de inhibición de la actividad cinasa administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento. El porcentaje de inhibición puede exceder de alrededor del 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 %.

En algunas realizaciones, la cinasa es una lipido-cinasa o una proteína-cinasa. En algunas realizaciones, la cinasa se selecciona de una PI3 cinasa incluyendo diferentes isoformas tales como PI3 cinasa α , PI3 cinasa β , PI3 cinasa γ , PI3 cinasa δ ; ADN-PK, mTOR; Abl, VEGFR, receptor de efirina B4 (EphB4); receptor TEK de tirosina cinasa (TIE2); tirosina-cinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3), receptor de factor de crecimiento plaquetario (PDGFR, de *platelet derived growth factor receptor*); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR); KIT; receptor de insulina (IR) e IGFR.

En el presente documento se desvelan métodos de modulación de la actividad PI3 cinasa poniendo en contacto una PI3 cinasa con una cantidad de un compuesto tal como se desvela en el presente documento suficiente para modular la actividad de la PI3 cinasa. Modular puede ser inhibir o activar la actividad de la PI3 cinasa. En el presente documento se desvelan métodos de inhibición de la actividad PI3 cinasa poniendo en contacto una PI3 cinasa con una cantidad de un compuesto tal como se desvela en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la PI3

cinasa. En el presente documento se desvelan métodos de inhibición de la actividad PI3 cinasa. Dicha inhibición puede tener lugar en solución, en una célula que expresa una o más PI3 cinasas, en un tejido que comprende una célula que expresa una o más PI3 cinasas, o en un organismo que expresa una o más PI3 cinasas. En el presente documento se desvelan métodos de inhibición de la actividad PI3 cinasa en un sujeto (incluyendo mamíferos tales como los seres humanos) poniendo en contacto a dicho sujeto con una cantidad de un compuesto tal como se desvela en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la PI3 cinasa en dicho sujeto.

En el presente documento se desvelan métodos para terapias de combinación en las cuales, un agente que se sabe que modula otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos solapantes de enzimas diana se usan en combinación con un compuesto tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. Dicha terapia incluye, pero no se limita a, la combinación del compuesto de interés con agentes quimioterápicos, anticuerpos terapéuticos, y radioterapia, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

En un aspecto, los compuestos o composiciones farmacéuticas tal como se desvelan en el presente documento pueden presentar una eficacia sinérgica o aditiva cuando se administran en combinación con agentes que inhiben la producción o la actividad de IgE. Dicha combinación puede reducir el efecto indeseable del alto nivel de IgE asociado con el uso de uno o más inhibidores de PI3K δ , si se produce dicho efecto. Esto puede ser particularmente útil en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (TAII) tales como la artritis reumatoide. Además, la administración de inhibidores de PI3K δ o PI3K δ / γ tal como se desvela en el presente documento en combinación con inhibidores de mTOR también puede presentar sinergia a través de la inhibición potenciada de la vía de PI3K.

En el presente documento se desvela un tratamiento de combinación de una enfermedad asociada con PI3K δ que comprende la administración de un inhibidor de PI3K δ y de un agente que inhibe la producción o la actividad de IgE. Otros inhibidores de PI3K δ de ejemplo son aplicables para esta combinación y se describen, por ejemplo, la patente de EE.UU. N $^{\circ}$ 6.800.620. Dicho tratamiento de combinación es particularmente útil para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (TAII) que incluyen pero no se limitan a la artritis reumatoide.

Los agentes que inhiben la producción de IgE se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, uno o más de TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos) inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2, y cualquiera de otros compuestos que inhiban mTORC1 y mTORC2. Los agentes que inhiben la actividad IgE incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE tales como, por ejemplo, Omalizumab y TNX-901.

Para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias, los compuestos o composiciones farmacéuticas de interés pueden usarse en combinación con fármacos prescritos habitualmente que incluyen pero no se limitan a Enbrel $^{\circledR}$, Remicade $^{\circledR}$, Humira $^{\circledR}$, Avonex $^{\circledR}$, y Rebif $^{\circledR}$. Para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, los compuestos o composiciones farmacéuticas de interés pueden usarse en combinación con fármacos prescritos habitualmente que incluyen pero no se limitan a Xolair $^{\circledR}$, Advair $^{\circledR}$, Singulair $^{\circledR}$ y Spiriva $^{\circledR}$.

Los compuestos tal como se divulga en el presente documento pueden formularse o administrarse en conjunto con otros agentes que actúan para aliviar los síntomas de afecciones inflamatorias tales como encefalomiелitis, asma, y las demás enfermedades descritas en el presente documento. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Los corticosteroides se usan para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. Un fármaco de ejemplo de este tipo es la prednisona. La cloroquina (Aralen) o la hidroxiclороquina (Plaquenil) también pueden usarse en algunos individuos con lupus. Pueden prescribirse para los síntomas dermatológicos y articulares del lupus. La azatioprina (Imuran) y la ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, por ejemplo, metotrexato y ciclosporina se usan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se emplean para evitar que la sangre se coagule rápidamente. Van desde la aspirina a dosis muy bajas que evita que las plaquetas se peguen, a la heparina/Coumadina.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un sujeto que comprende una cantidad de un compuesto tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. en combinación con un agente anticanceroso (por ejemplo, un agente quimioterápico). Actualmente se conocen en la técnica muchos agentes quimioterápicos y pueden usarse en combinación con los compuestos que tal como se desvela en el presente documento

En algunas realizaciones, el agente quimioterápico se selecciona de entre inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y antiandrógenos. Son ejemplos no limitantes los agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec $^{\circledR}$ (mesilato de imatinib), Velcade $^{\circledR}$ (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa $^{\circledR}$, y adriamicina así como multitud de agentes quimioterápicos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN $^{\circledR}$);

sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uracilo, mostaza; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliceamicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, encitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostanol, testolactona, antiadrenales como aminoglutimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamidato; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicouona, elfomitina; acetato de eliptinio, etoglúcido; nitrato de galio, hidroxiourea, lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbazona; PSK.R™; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazonico; triazicouona; 2,2',2'-tricloroetilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitósina; arabinosido ("Ara-C"); ciclofosfamidato, tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia) y ABRAXANE® (partículas de paclitaxel unidas a proteína); ácido retinóico; esperamicinas; capecitabina; y formas, sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterápicos agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores, tales como antiestrógenos, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina, platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C, mitoxantrona; vincristina, vinorelbina, navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina, xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); Cuando se desee, los compuestos o composiciones farmacéuticas tal como se desvela en el presente documento pueden usarse en combinación con fármacos anticancerosos prescritos habitualmente tales como Flerceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17- N-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina, Alpharadin, alvocidib, 3-Aminopiridin-2-carboxaldehidotiosemicarbazona, amonafida, antracendiona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásico, hierbas antitumorales apazicouona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostacilina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, agentes antineoplásicos inespecíficos de ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, encitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, pauta ICE de quimioterapia, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulvén, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona lirtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona; inhibidor del proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinofosforamina A sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, Temodar, Tesetaxel, triplatino tetranitrato, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126, y zosuquidar.

En algunas realizaciones, el agente quimioterápico se selecciona de entre inhibidores de *hedgehog* incluyendo, pero sin limitarse a IPI-926 (véase la patente de EE.UU. 7.812.164). Otros inhibidores de *hedgehog* adecuados incluyen, por ejemplo, los que se describen y se desvelan en la patente de EE.UU. 7.230.004, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2008/0293754, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2008/0287420, y en la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° 2008/0293755. Ejemplos de otros inhibidores de *hedgehog* adecuados incluyen los que se describen en las publicaciones de solicitudes de patente de EE.UU. N° US 2002/0006931, US 2007/0021493 y US 2007/0060546, y en las Publicaciones de solicitudes internacionales N° WO 2001/19800, WO 2001/26644, WO 2001/27135, WO 2001/49279, WO 2001/74344, WO 2003/011219, WO 2003/088970, WO 2004/020599, WO 2005/013800, WO 2005/033288, WO 2005/032343, WO 2005/042700, WO 2006/028958, WO 2006/050351, WO 2006/078283, WO 2007/054623, WO 2007/059157, WO 2007/120827, WO 2007/131201, WO 2008/070357, WO 2008/110611, WO 2008/112913, y WO 2008/131354. Los ejemplos adicionales de inhibidores de *hedgehog* adecuados incluyen, pero no se limitan a, GDC-0449 (también conocido como RG3616 ovismodegib) descrito en, por ejemplo, Von Hoff D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (12): 1164-72; Robarge K.D. *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19(19):5576-81; Yauch, R. L. *et al.* (2009) *Science* 326: 572-574; *Sciencexpress*: 1-3 (10.1126/science.l 179386); Rudin, C. *et al.* (2009) *New England J of Medicine* 361-366 (10.1056/nejma0902903); BMS-833923 (también conocido como XL139) descrito, por ejemplo, en Siu L. *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2010; 28:15s (supl; resumen 2501); e identificador de ensayo clínico del National Institute of Health N° NCT006701891; LDE-225 descrito, por ejemplo, en Pan S. *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2010; 1(3): 130-134; LEQ-506 descrito en, por ejemplo, en el identificador de ensayo clínico del National Institute of Health N° NCT01106508; PF-04449913 descrito, por ejemplo,

en el identificador de ensayo clínico del National Institute of Health N° NCT00953758; Antagonistas de la vía de hedgehog desvelados en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2010/0286114; SMOi2-17 descrito, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2010/0093625, SANT-1 y SANT-2 descritos, por ejemplo, en Rominger C.M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329(3):995-1005; 1-piperazinil-4-aryilftalacinas o análogos de las mismas, descrito en Rodrigues et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; 20(12):3618-22.

En algunas realizaciones, el agente quimioterápico se selecciona de entre inhibidores de HSP90, El inhibidor de HSP90 puede ser un derivado de geldanamicina, por ejemplo, un inhibidor de HSP90 de benzoquinona o hidroquinona ansamicina (por ejemplo, IPI-493 y/o IPI- 504). Los ejemplos no limitantes de inhibidores de HSP90 incluyen IPI-493, IPI-504, 17-AAG (también conocido como tanespimicina o CNF-1010), BIIB-021 (CNF-2024), BIIB-028, AUY-922 (también conocido como VER-49009), SNX-5422, STA-9090, AT- 13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, macbecina (por ejemplo, macbecina I, macbecina II), CCT-018159, CCT-129397, PU-H71, o PF-04928473 (SNX-2112).

En algunas realizaciones, el agente quimioterápico se selecciona de entre inhibidores de PI3K (por ejemplo, incluyendo los inhibidores de PI3K que se desvelan en el presente documento y aquellos inhibidores de PI3K que no se desvelan en el presente documento) En alguna realización, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de las isoformas delta y gamma de PI3K. En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de las isoformas alfa de PI3K. En otras realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de una o más isoformas alfa, beta, delta y gamma de PI3K. Los inhibidores de PI3K de ejemplo que pueden usarse en combinación se describen en, por ejemplo, los documentos WO 2010/036380; WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556. Inhibidores adicionales de PI3K que pueden usarse en combinación con las combinaciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL 147, XL756, XL 147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, y un inhibidor doble de PI3K (por ejemplo, Novartis BEZ235). En una realización, el inhibidor de PI3K es una isoquinolina. En otra realización, el inhibidor de PI3K es IPI-145 o un derivado del mismo. En otras realizaciones, el inhibidor de PI3K es INK1117 o un derivado del mismo.

En el presente documento se desvela un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas en combinación con radioterapia en la inhibición del crecimiento celular anómalo o en el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el sujeto. Las técnicas para administrar radioterapia se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto tal como se desvela en el presente documento en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en el presente documento.

La radioterapia puede administrarse a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo sin limitación la terapia de haz externo, radioterapia interna, radiación con implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la radioterapia que se dispensa mediante un material radiactivo confinado espacialmente insertado en el organismo en o cerca de un tumor u otra localización patológica de tejido proliferativo. El término pretende incluir sin limitación la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radioactivos de Lu. Las fuentes de radiación adecuadas para usar como acondicionador celular tal como se desvela en el presente documento incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma, u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido fabricado a partir de cualquier solución de radionúclido(s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o puede producirse un fluido radiactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el(los) radionúclido(s) pueden incorporarse en un gel o en microesferas radiactivas.

Sin quedar limitados a teoría alguna, los compuestos tal como se desvela en el presente documento pueden hacer a las células anómalas más sensibles al tratamiento con radiación con los fines de destruirlas y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, en el presente documento se desvela un método para sensibilizar células anómalas en un sujeto al tratamiento con radiación que comprende la administración al sujeto de una cantidad de un compuesto tal como se desvela en el presente documento o formas, sal, éster, profármaco o derivado de los mismos farmacéuticamente aceptables, cantidad que es eficaz en la sensibilización de células anómalas al tratamiento con radiación. La cantidad de compuesto, forma, sal en este método puede determinarse de acuerdo con los medios para establecer cantidades eficaces de dichos compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas tal como se describe en el presente documento pueden usarse en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales, y agentes antiproliferativos, inhibidores de glicólisis, o inhibidores de autofagia.

Los agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), pueden usarse en conjunto con un compuesto tal como se desvela en el presente documento y composiciones farmacéuticas descritas en el presente

documento. Los agentes antiangiogénesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), de 1997, la Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el jueves, 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el jueves, 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el jueves, 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional N° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la Solicitud de Patente de Gran Bretaña N° 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), de 1999, la Patente de Estados Unidos 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), la Patente de Estados Unidos 5.861.510 (concedida el 26 de enero de 1999), y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). En algunas realizaciones, Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 son aquellos que tienen poca o ninguna actividad que inhiba a MMP-1. Otras realizaciones incluyen las que inhiben de forma selectiva a MMP-2 y/o AMP-9 en relación con otras metaloproteinasas de matriz(es *decir*, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos no limitantes de inhibidores de MMP son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

Los inhibidores de autofagia incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4-imidazolcarboxamida ribósido (AICAR), ácido okadáico, toxinas de algas supresoras de autofagia que inhiben proteína-fosfatasa de tipo 2A o de tipo 1, análogos de AMPc, y fármacos que elevan los niveles de AMPc tales como adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribósido, y vinblastina. Además, también puede usarse ARNip o antisentido que inhibe la expresión de proteínas incluyendo pero sin limitarse a ATG5 (que están implicadas en autofagia).

En el presente documento se divulga un método y/o una composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende una cantidad de un compuesto tal como se desvela en el presente documento, o una forma, sal, éster, profármaco o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, o un derivado del mismo marcado isotópicamente, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos ...uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los agentes de ejemplo usados en aplicaciones para la enfermedad cardiovascular son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptocinasa, urocinasa, activador de plasminógeno tisular (APT), y complejo activador del plasminógeno-estreptocinasa anisolado (CAPEA), agentes antiplaquetarios por ejemplo, ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidrogel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleucinas, factor transformante del crecimiento beta y congéneres del factor de crecimiento plaquetario, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono, la función vascular, la arteriosclerosis, y la respuesta de cicatrización a la lesión de vasos u órganos posterior a la intervención. Los antibióticos también pueden incluirse en las combinaciones o recubrimientos. Además, puede usarse un recubrimiento para efectuar una dispensación terapéutica de forma focal dentro de la pared vascular. Mediante la incorporación del agente activo en un polímero hinchable, el agente activo se liberará al hincharse el polímero.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse o administrarse en conjunto con barreras tisulares líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, poliglucanos, Seprafilm, Interceed y ácido hialurónico.

Los medicamentos que pueden administrarse en conjunto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado dispensado de forma útil mediante inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina, preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem, antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomocina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro-α-[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas por ejemplo,

aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina, y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón, Estará claro para una persona experta en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o sales de amina o de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferiores) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos de ejemplo usados para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, agentes tal como se describe anteriormente. radioterapia, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y anti-tiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotropa; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucémicos orales, y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan a la calcificación y la renovación ósea: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas, tales como vitaminas hidrosolubles, complejo vitamínico B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K, y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico, agentes anticolinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o los ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos, y agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico, y agonistas y antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación tales como histamina y antagonistas de histamina, bradicinina y antagonistas de bradicinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan mediante biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de los fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que median interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias humoral y celular. autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes de canales de sodio, agonistas de receptor opioide, bloqueantes de los canales de calcio, estabilizadores de membrana e inhibidores de leucotrienos.

Los agentes terapéuticos adicionales previstos en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan a la conservación renal del agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica, agentes antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de β -adrenérgico, agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia, y agentes para el tratamiento de la dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos previstos en el presente documento incluyen fármacos usados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de las úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome de intestino irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para el estreñimiento, agentes usados para la enfermedad inflamatoria intestinal, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la pancreopatía, Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, los que se usan para tratar infecciones protozoarias, fármacos usados para tratar la malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniasis, y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrobianos, sulfonamidas trimetoprim/sulfametoxazol quinolonas, y agentes para infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas, y otros, antibióticos β -lactámicos, un agente que contiene un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de tuberculosis, enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium*, y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales incluyendo agentes no retrovirales y agentes retrovirales,

Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de interés incluyen pero no se limitan a anticuerpos antirreceptor tirosina-cinasa (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti-CD20 (rituximab, tositumomab), y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab, y gemtuzumab.

Además, están previstos por los métodos del presente documento agentes terapéuticos usados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos, e inmunoestimuladores. Además, agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos formadores de sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales, y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.

Para tratar el carcinoma renal, se puede combinar un compuesto tal como se desvela en el presente documento con sorafenib y/o Avastin. Para tratar un trastorno endometrial, se puede combinar un compuesto tal como se desvela en el presente documento con doxorubicina, taxotere (Taxol), y/o cisplatino (carboplatino). Para tratar el cáncer de ovario, se puede combinar un compuesto tal como se desvela en el presente documento con cisplatino (carboplatino), taxotere, doxorubicina, topotecán, y/o tamoxifeno. Para tratar el cáncer de mama, se puede combinar un compuesto tal como se desvela en el presente documento con taxotere (taxol), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, Tarceva, lapatinib, PD0325901, Avastin, Herceptin, OSI-906, y/u OSI-930. Para tratar el cáncer de pulmón, se puede combinar un compuesto tal como se desvela en el presente documento con taxotere (taxol), gemcitabina, cisplatino,

pemetrexed, Tarceva, PD0325901, y/o Avastin.

5 Pueden encontrarse más agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de interés en Goodman y Gilman "*The Pharmacological Basis of Therapeutics*", décima edición editada por Hardman, Limbird y Gilman o el *Physician's Desk Reference (Vademecum)*.

10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con los agentes desvelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. Por tanto, los compuestos tal como se desvela en el presente documento pueden coadministrarse con otros agentes tal como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse con el segundo agente de forma simultánea o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas, y la administración por separado. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse de forma simultánea. De forma alternativa, un compuesto tal como se desvela en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente puede administrarse de forma simultánea, en la que ambos agentes estén presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto tal como se desvela en el presente documento puede administrarse seguido inmediatamente por cualquiera de los agentes descritos anteriormente. o viceversa. En el protocolo de administración por separado, un compuesto tal como se desvela en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse separados por unos pocos minutos, o separados por unas pocas horas, o separados por unos pocos días.

25 La administración de los compuestos tal como se desvela en el presente documento puede efectuarse mediante cualquier método que permita la dispensación de los compuestos al sitio de acción. Una cantidad eficaz de un compuesto tal como se desvela en el presente documento puede administrarse bien en dosis individual o bien en dosis múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tiene utilidades similares, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intrarterial, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía parenteral, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía oral, por vía tópica, como un inhalante, o por medio de un dispositivo impregnado o recubierto tal como un estent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

35 Cuando un compuesto tal como se desvela en el presente documento se administra en una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una semivida más corta que el compuesto tal como se desvela en el presente documento, pueden ajustarse en consecuencia formas de dosis unitaria del agente y del compuesto tal como se desvela en el presente documento.

40 Los ejemplos y preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican más los compuestos tal como se desvela en el presente documento y los métodos de preparación de dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente divulgación no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

45

Ejemplos

Evaluación de la actividad biológica

50 La actividad de los compuestos tal como se describe en el presente documento puede determinarse mediante el siguiente procedimiento, así como los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes. La actividad de la cinasa se evalúa determinando la incorporación de γ -³³P-fosfato desde γ -³³P-ATP sobre el sustrato etiquetado con His N-terminal, el cual se expresa en *E. coli* y se purifica mediante métodos convencionales, en presencia de la cinasa. El ensayo se lleva a cabo en placa de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100 μ l) comprende HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerofosfato 5 mM, ortovanadato sódico 100 μ M, DTT 5 mM, cinasa 5 nM, y sustrato 1 μ M. Los inhibidores se suspenden en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles se llevan a cabo a una concentración final de DMSO al 1 %. Las reacciones se inician mediante la adición de ATP 10 μ M (con 0,5 μ Ci de γ -³³P-ATP/pocillo) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade un volumen equivalente de TCA al 25 % para frenar la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se atrapan sobre placas de fibra de vidrio B, y el exceso de ATP marcado se lava usando un cosechador Tomtec MACH III. Las placas se dejan secar al aire antes de añadir 30 μ l/pocillo de Packard Microscint 20, y las placas se cuentan usando un Packard TopCount.

60

Ejemplos químicos

Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden sintetizarse de acuerdo con uno o más esquemas ilustrativos en el presente documento y/o técnicas bien conocidas en la materia.

5 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -10 °C a 200 °C. Además, excepto que se especifique otra cosa, los tiempos y las condiciones de reacción y se intenta que sean aproximadas, por ejemplo, tengan lugar a aproximadamente presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente
10 -10 °C a aproximadamente el 110 °C durante un periodo, es decir, por ejemplo, aproximadamente de 1 a aproximadamente el 24 horas; las reacciones ejecutadas durante una noche en algunas realizaciones pueden promediar un periodo de aproximadamente el 16 horas.

15 Los términos "disolvente", "disolvente orgánico" o "disolvente inerte" cada uno significa un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen en conjunción con el mismo, que incluyen, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones descritas en el presente documento son disolventes orgánicos inertes. A menos
20 que se especifique lo contrario, por cada gramo de reactivo limitante, un cm³ (o ml) de disolvente constituye un equivalente de volumen.

El aislamiento y la purificación de las entidades químicas e intermedios descritos en el presente documento, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina o cromatografía de capa espesa o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos de pueden efectuarse,
25 si se desea, por cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo separación y aislamiento adecuados se dan por referencia a los en el presente documento a continuación. Sin embargo, también puede usarse otros procedimientos equivalentes de separación y aislamiento.

30 Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) de los compuestos ejemplares no limitantes, si estén presentes, pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo por formación de sales o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; a través de formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquida o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con enantiómero-reactivo específico, por ejemplo oxidación o reducción
35 enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados o sin modificar; cromatografía o gas-líquida o líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Como alternativa, un enantiómero específico puede sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

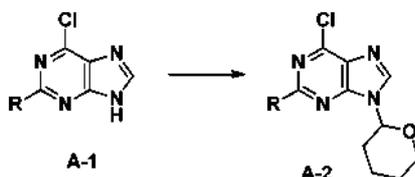
40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden conectarse opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de ácido correspondientes. También, los compuestos descritos en el presente documento pueden conectarse con una base farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición básicas correspondientes.

45 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados pueden sintetizarse generalmente mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de esas entidades químicas son ambas fácilmente evidentes y accesibles para los expertos en la materia pertinente, basándose en la presente divulgación. Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos y otros reactivos están disponibles en el mercado, por ejemplo, de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) o pueden prepararse
50 fácilmente por los expertos en la materia usando metodología sintética empleada comúnmente.

La discusión a continuación se ofrece para ilustrar determinados métodos disponibles para su uso en la fabricación de los compuestos divulgados y no se pretende limitar el alcance de la invención o secuencias de reacción que pueden usarse en la preparación de los compuestos proporcionados en el presente documento.

Métodos sintéticos generales (Referencia)

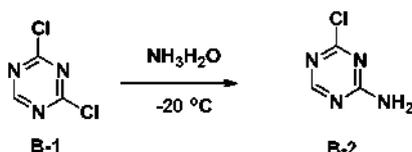
Método general para la síntesis de heterociclos Cl-W_d:



Método A

Condiciones generales para la preparación de 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purinas:

- 5 A una solución de una 6-cloro-9H-purina dada (**A-1**) (1,29 mol, 1 equiv.) y TsOH (0,02 mol, 0,015 equiv.) en acetato de etilo (1000 ml), se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (1,94 mol, 1,5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se añadió una solución acuosa Na_2CO_3 (3 %, 500 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (500 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y después se añadió n-heptano (500 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró con heptano (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (**A-2**) en forma de un sólido de color amarillento.

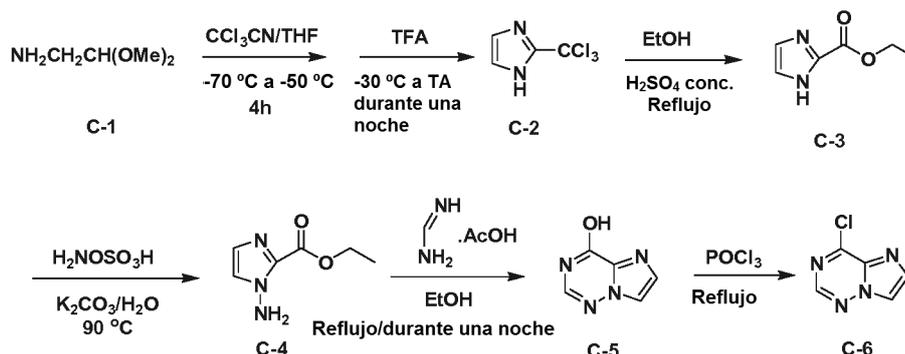


15

Método B

Condiciones generales para la preparación de 4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina:

- 20 Se disolvió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (**B-1**) (500 mg, 3,3 mmol, 1,0 equiv.) en hidróxido de amonio concentrado (100 ml, 700 mmol, 212 equiv.) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 10 min. Después, la mezcla se filtró, se aclaró con agua (5 ml x 3) y se secó al vacío para proporcionar el producto, 4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina (**B-2**) en forma de un sólido.



25

Método C

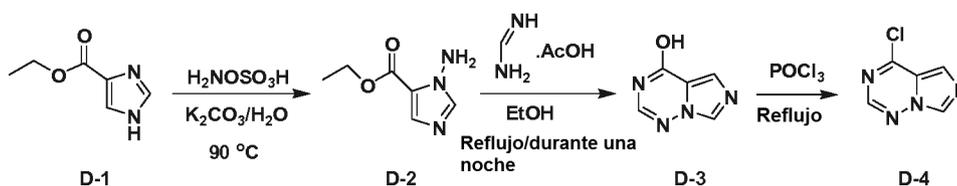
Condiciones generales para la preparación de 4-cloroimidazo[1,2-f][1,2,4]triazina:

- 30 A una solución en agitación de tricloroacetnitrilo (28,8 g, 200 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (70 ml) a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de argón, se añadió gota a gota 2,2-dimetoxietanamina (**C-1**) (21,8 ml, 200 mmol, 1,0 equiv.) durante 5 min. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se añadió en porciones a una solución en agitación de ácido trifluoroacético (100 ml) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de argón. Después, la mezcla resultante se agitó de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto, 2-(triclorometil)-1H-imidazol (**C-2**). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 35 El residuo obtenido anteriormente (**C-2**) se disolvió en EtOH (300 ml). A esta solución, se le añadió gota a gota H_2SO_4 conc. (98 %, 30 ml, 522 mmol, 2,76 equiv.) mientras que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de $25\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 7 h y después se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para retirar EtOH. La suspensión resultante se diluye con agua enfriada con hielo (200 ml) y se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado para ajustar el pH a 5-6 mientras que se mantenía la temperatura por debajo de $5\text{ }^\circ\text{C}$. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua (10 ml x 3), y se secó al vacío para proporcionar una primera porción del producto. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se combinó con la primera porción del producto y después se recrystalizó en éter isopropílico para proporcionar el producto, 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (**C-3**).

45

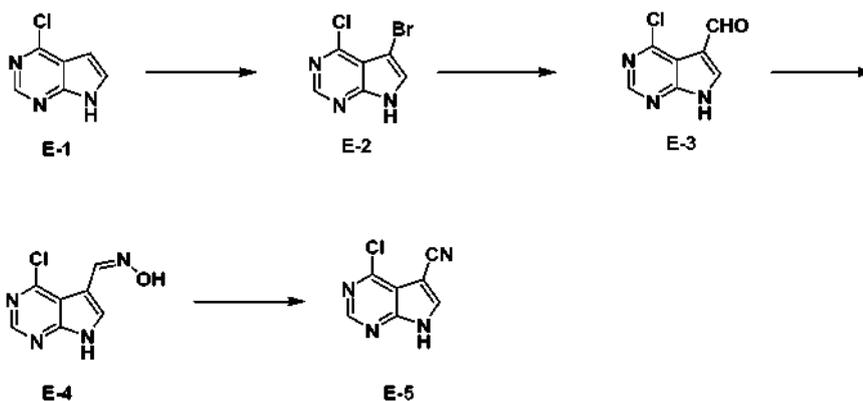
- 5 A una solución en agitación de ácido hidroxilamina-o-sulfónico (26,64 g, 235,8 mmol, 3,0 equiv.) en H₂O (17 ml) a 0 °C, se le añadió 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (**C-3**) (11,0 g, 78,6 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a TA y se añadió en porciones K₂CO₃ (3,6 g, 26,2 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche, se filtró y se aclaró con H₂O (10 ml x 3). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 5). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 1 %-DCM) para proporcionar el producto, 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (**C-4**) en forma de un aceite incoloro.
- 10 Una mezcla de 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (**C-4**) (800 mg, 5,16 mmol, 1,0 equiv.) y acetato de formamida (2,68 g, 25,78 mmol, 5,0 equiv.) en EtOH (100 ml) se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a TA. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con EtOH (3x2 ml) y éter de petróleo (2 ml x 3), y después se secó al vacío para proporcionar el producto, imidazo[1,2-f][1.2.4]triazin-4-ol (**C-5**).
- 15 Se disolvió imidazo[1,2-f][1.2.4]triazin-4-ol (**C-5**) (400 mg, 2,94 mmol, 1,0 equiv.) en POCl₃ (10 ml, 109,2 mmol, 37,1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar POCl₃. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml) y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 6-7 mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 16 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto, 4-cloroimidazo[1,2-f][1.2.4] triazina (**C-6**).



Método D

- 25 Condiciones generales para la preparación de 4-cloroimidazo[1,5-f][1.2.4]triazina:

Se preparó 4-cloroimidazo[1,5-f][1.2.4]triazina (**D-4**) a partir del material disponible en el mercado (**D-1**) a través de una secuencia de tres etapas de modo análogo a la síntesis de 4-cloroimidazo[1,2-f][1.2.4] triazina (**C-6**) a partir del compuesto (**C-3B**) en el Método C.



Método E

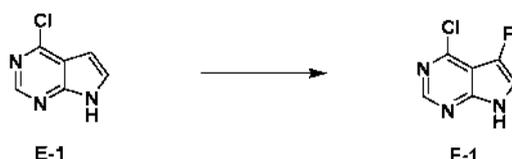
Método general para la síntesis de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo:

- 35 A una suspensión de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (**E-1**) (3,99 g, 26,0 mmol, 1,0 equiv.) en DCM seco (150 ml) en argón, se le añadió N-bromosuccinimida (6,02 g, 33,8 mmol, 1,3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (30 ml) y después se concentró al vacío para producir un sólido de color ligeramente pardo. El residuo se trituró con H₂O (150 ml). El sólido se recogió por filtración y después se volvió a cristalizar en MeOH para proporcionar el producto, 5-bromo-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina (**E-2**).
- 40 A una solución de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (**E-2**) (2,33 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C en argón, se le añadió gota a gota una solución de n-BuLi (2,5 M en THF, 8,8 ml, 22,0 mmol, 2,2 equiv.) (durante 10 min). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió gota a gota DMF (2,0 g, 11,0 mmol, 1,1 equiv.) (durante 10 min). La mezcla se agitó a -78 °C durante unos 30 min más y después se

agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con acetato de etilo, y se secó al vacío para proporcionar el producto, 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbaldehído (**E-3**).

5 A una suspensión de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbaldehído (**E-3**) (1,17 g, 6,47 mmol, 1,0 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (0,54 g, 7,77 mmol, 1,2 equiv.) en EtOH (25 ml), se le añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH (0,31 g, 7,77 mmol, 1,2 equiv.) en H₂O (4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y después se diluye con una cantidad suficiente de EtOH para dejar en agitación durante 30 min más. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con H₂O y se secó al vacío para proporcionar el producto, 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbaldehído oxima (**E-4**) en forma de una mezcla de isómeros.

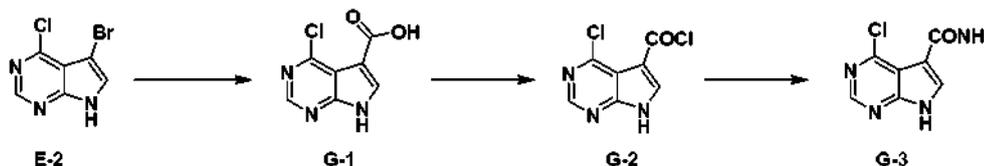
15 A una suspensión de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbaldehído oxima (**E-4**) (865 mg, 4,40 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (20 ml), se le añadió cloruro de tionilo (3,1 ml, 43,7 mmol, 10,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (60 ml) y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado para ajustar el pH a 4. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua seguido de acetato de etilo para proporcionar una primera porción del producto. Después el filtrado se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se combina con la primera porción del producto. Después, el producto se volvió a cristalizar en acetato de etilo/hexanos (1:1) y se secó al vacío para proporcionar el producto final, 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (**E-5**) en forma de un sólido de color pálido.



Método F

Método general para la síntesis de 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina:

25 Se disolvieron 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**E-1**) (5,01 g, 32,6 mmol, 1 equiv.) y Selectfluor (17,32 g, 48,9 mmol, 1,5 equiv.) en una mezcla de acetonitrilo seco (250 ml) y AcOH (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C en argón durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM-acetato de etilo (1:1,50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0-0,7 %-DCM) para proporcionar el producto, 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**F-1**) en forma de un sólido de color rosa.

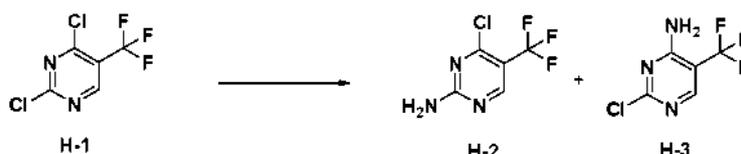


Método G

35 Método general para la síntesis de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida:

40 A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**E-2**) (6,24 g, 26,8 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (100 ml) a 78 °C en argón, se le añadió gota a gota una solución de n-BuLi (2,5 M en THF, 23,6 ml, 59,0 mmol, 2,2 equiv.) (durante 30 min). La mezcla de reacción se agitó después a -78 °C durante 1 h y después se añadió en porciones hielo seco (300 g) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y después se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). La fase acuosa se acidificó con HCl conc. para ajustar el pH a 3-4. Después, el precipitado se recogió por filtración, se aclaró con H₂O (30 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto, ácido 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (**G-1**).

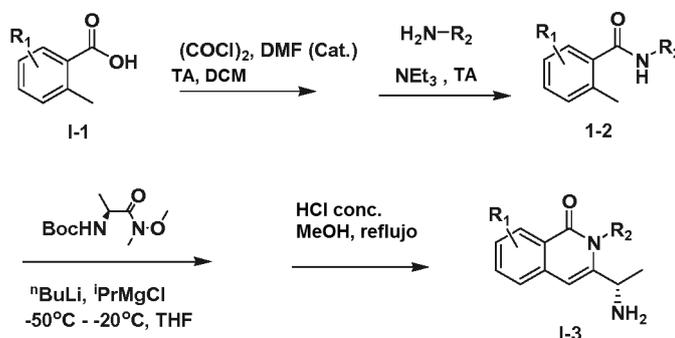
45 A una suspensión en agitación de ácido 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (**G-1**) (3,11 g, 15,7 mmol, 1,0 equiv.) y una cantidad catalítica de DMF en una mezcla de DCM (40 ml) y THF (40 ml) a TA, se le añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (2,0 ml, 23,5 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo (**G2**) se disolvió en DCM (50 ml) y la solución resultante se añadió gota a gota a hidróxido de amonio acuoso saturado (200 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y después se filtró. Después, la torta de filtro se aclaró con H₂O (30 ml x 2). El filtrado se acidificó con HCl conc. para ajustar el pH a 4-5. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto, 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (**G-3**).

**Método H**

Método general para la síntesis de 4-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidin-2-amina:

5 Se añadió gota a gota amoníaco en metanol (solución 7 N, 15 ml) a la 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina agitada pura (**H-1**) (5,0 g, 23,04 mmol) en argón, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por
10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20 %-hexanos) para proporcionar el producto, 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (**H-2**) en forma de un sólido de color blanco. El isómero regional, 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (**H-3**) también puede aislarse en forma de un sólido de color blanco.

Método general para la síntesis de núcleos de amina:

**Método I**

Condiciones generales para la preparación de (S)-3-(1-aminoetil)-isoquinolin-1(2H)-onas:

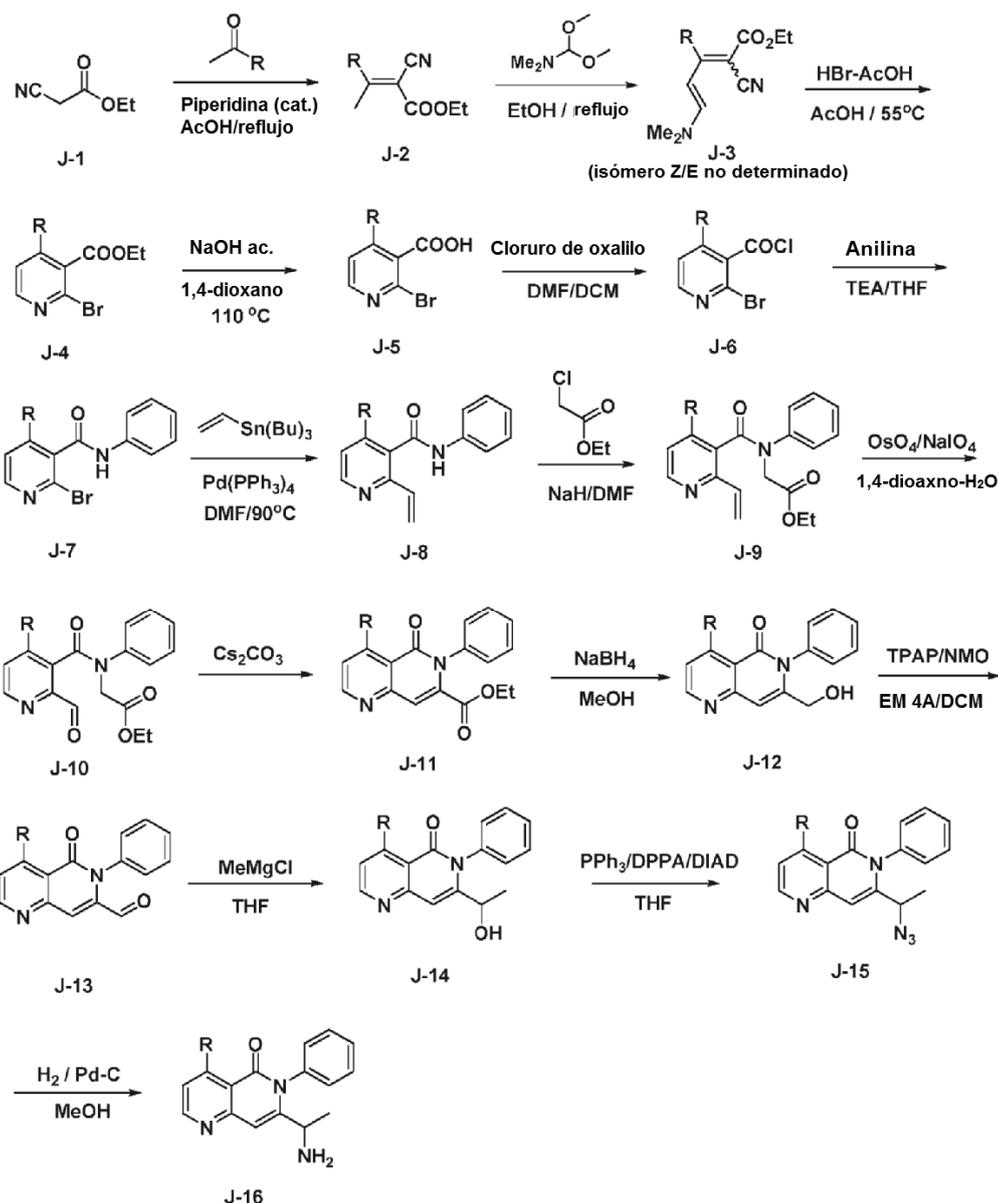
20 A una mezcla en agitación de un ácido o-metilbenzoico dado (**I-1**) (1,5 mol, 1 equiv.) y DMF (2 ml) en DCM (1275 ml) a TA, se le añadió cloruro de oxalilo (1,65 mol, 1,1 equiv.) durante 5 min y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y la solución resultante (solución A) se usó directamente en la siguiente etapa.

25 A una mezcla en agitación de anilina (1,58 mol, 1,05 equiv.) y trietilamina (3,15 mol, 2,1 equiv.) en DCM (1350 ml), se le añadió la solución A anterior (150 ml) mientras que la temperatura de reacción se mantenía entre 25 °C a 40 °C mediante un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y después se añadió agua (1000 ml). Las fases orgánicas se separan y se lavaron con agua (1000 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El producto se suspendió en n-heptanos (1000 ml) y se agitó a TA durante
30 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró con heptanos (500 ml) y se secó adicionalmente al vacío para proporcionar la amida (**I-2**) en forma de un sólido de color amarillo.

35 A una mezcla en agitación de amida (**I-2**) (173 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (250 ml) a -30 °C en una atmósfera de argón, se le añadió gota a gota una solución de n-butil litio en hexanos (432 mmol, 2,5 equiv.) durante 30 min mientras que se mantenía la temperatura interior entre -30 °C y -10 °C. Después, la mezcla resultante se agitó a -30 °C durante 30 min.

40 A una mezcla en agitación de 1-(metoxi(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (260 mmol, 1,5 equiv.) en THF anhidro (250 ml) a -30 °C en una atmósfera de argón, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (286 mmol, 1,65 equiv.) durante 30 min mientras que se mantenía la temperatura interior entre -30 °C y -10 °C. La mezcla resultante se agitó a -30 °C durante 30 min. Después, esta solución se añadió lentamente a la mezcla anterior mientras que se mantenía la temperatura interior entre -30 °C y -10 °C. La mezcla resultante se agitó a -15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y después se acidificó con HCl conc. a -10 °C-0 °C para ajustar el pH a 1-3. La mezcla se dejó calentar a TA y se concentró al vacío. El residuo se
45 disolvió en MeOH (480 ml), y después se añadió rápidamente HCl conc. (240 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para reducir el volumen a aproximadamente el 450 ml. El residuo se extrajo con una 2:1 mezcla de heptano y acetato de etilo (500 ml x 2). La fase acuosa se basificó con hidróxido de amonio concentrado para ajustar el valor del pH a 9-10 mientras que se mantenía la temperatura interior

entre -10 °C y 0 °C. Después, la mezcla se extrajo con DCM (300 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1200 ml) a TA. A esta solución, se le añadió D-(-)-ácido tartárico (21 g, 140 mmol, 0,8 equiv.) en una porción a TA. Después de agitar a TA durante 30 min, se retiraron por precipitación sólidos de color blanco y la mezcla se suspendió a TA durante 10 h. El sólido se recogió por filtración y se aclaró con MeOH (50 ml x 3). El sólido recogido se suspendió en agua (500 ml) y después se neutralizó con una solución de hidróxido de amonio concentrado a TA para ajustar el pH a 9-10. La mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (S)-3-(1-aminoetil)-isoquinolin-1(2H)-onas (**I-3**).



10

Método J

Condiciones generales para la preparación de 7-(1-aminoetil)-6-fenil-1,6-naftiridin-5(6H)-onas:

15

A una mezcla de 2-cianoacetato de etilo (**J-1**) (45,2 g, 400 mmol) y una cetona dada (800 mmol) en ácido acético glacial (50 ml), se le añadió piperidina (2 ml, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EA al 0-2 %/PE) para proporcionar el producto (**J-2**) en forma de un sólido de color blanco.

20

A una solución de (**J-2**) (285 mol) en EtOH absoluto (300 ml), se le añadió gota a gota N,N-dimetilformamida dimetil acetal (37,3 g, 313 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo 6 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, y se concentró al

vacío para proporcionar el producto **(J-3)** en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió dienoato **(J-3)** (148 mmol) en AcOH (120 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C. Una solución de HBr al 45 %-AcOH (120 ml) se añadió gota a gota, y después la mezcla se agitó a 55 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se vertió en hielo, se neutralizó con Na₂CO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EA al 5-20 %/PE) para proporcionar el producto **(J-4)** en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de 2-bromolnicotinato de etilo 4-sustituido **(J-4)** (52 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se le añadió una solución de NaOH (8,0 g, 200 mmol) en H₂O (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con H₂O y se lavó con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 1 y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto ácido nicotínico **(J-5)** en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de **(J-5)** (60 mmol) y DMF (3 gotas) en CH₂Cl₂ (150 ml), se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (11,4 g, 90 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de nicotinoilo **(J-6)** en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de cloruro de nicotinoilo **(J-6)** (23,26 mmol) en THF anhidro (70 ml) a 0 °C, se le añadieron lentamente anilina (25,59 mmol) y trietilamina (3,6 ml, 25,59 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar la amida **(J-7)** en forma de un sólido de color castaño.

A una solución de nicotinamida **(J-7)** (6,77 g, 23,25 mmol) y tributil(vinil)estaño (10,2 ml, 34,88 mmol) en DMF (250 ml) en argón, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (1,07 g, 0,93 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, EA al 0-60 %/Hexanos) para proporcionar la vinilnicotinamida **(J-8)** en forma de un sólido de color rojo.

A una solución de 2-vinilnicotinamida **(J-8)** (30,21 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a TA, se le añadió lentamente en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 6,04 g, 151,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. A esta mezcla, se le añadió gota a gota cloroacetato de etilo (16 ml, 151,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar **(J-9)**. A una solución de **(J-9)** (17,36 mmol) en 1,4-dioxano-H₂O (3:1, 150 ml) a TA, se le añadió tetraóxido de osmio (al 4 % en peso en H₂O, 2,72 ml, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla, se le añadió peryodato sódico (14,85 g, 69,44 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto **(J-10)** en forma de un sólido de color castaño/amarillo.

A una solución de **(J-10)** (17,35 mmol) en EtOH-acetato de etilo (3:1, 200 ml) se le añadió carbonato de cesio (6,22 g, 19,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, EA al 0-50 %/Hex) para proporcionar el producto **(J-11)** en forma de un sólido de color blanquecino.

A una solución de **(J-11)** (6,97 mmol) en MeOH anhidro (40 ml), se le añadió en dos porciones borohidruro sódico (2,62 g, 69,34 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto **(J-12)**.

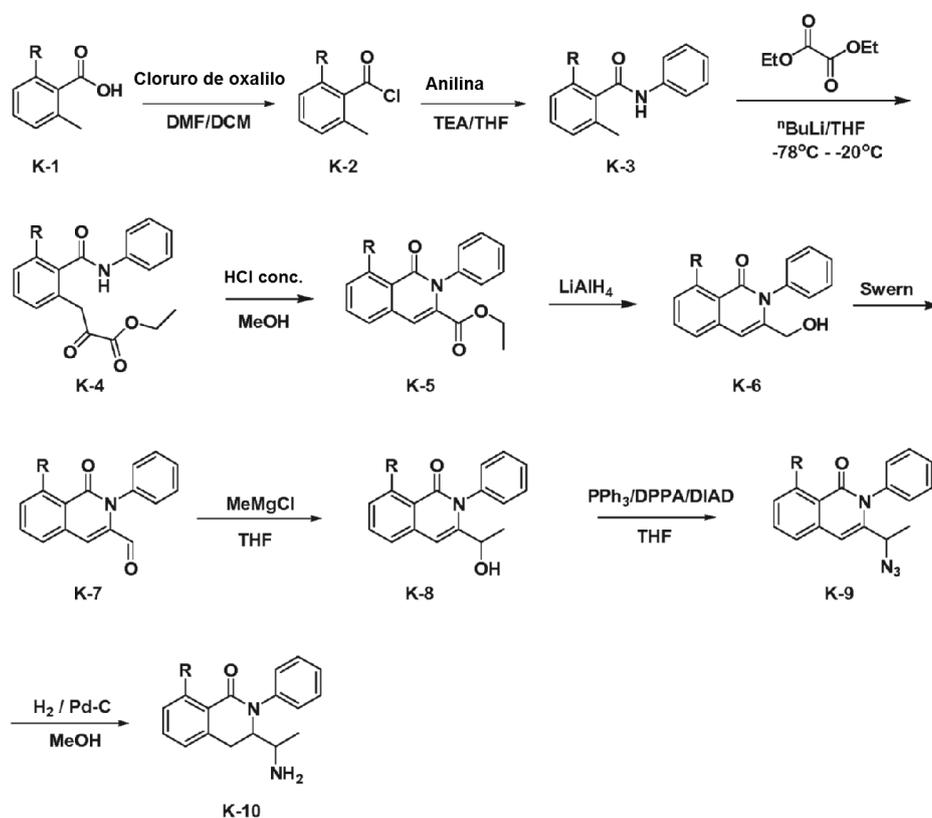
A una solución de **(J-12)** (13,61 mmol) en DCM anhidro (50 ml) a TA, se le añadieron secuencialmente tamices moleculares 4Å (polvo, 3,62 g), NMO (1,59 g, 13,6 mmol) y TPAP (perrutenato de tetrapropilamonio) (119,5 mg, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h (durante una noche). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite/gel de sílice y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto **(J-13)**.

A una solución de **(J-13)** (6,80 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C en argón, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 6,8 ml, 20,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó de -78 °C a TA durante 2 h. Una cantidad adicional de una solución de cloruro de metilmagnesio (2 ml) se añadió para llevar a la reacción a la finalización. La mezcla de reacción se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 0-10 %-DCM) para proporcionar el producto (**J-14**) en forma de un sólido de color blanco.

5 A una solución de (**J-14**) (4,28 mmol) en THF anhidro (25 ml) a 0 °C en argón, se le añadió trifenil fosfina (2,24 g, 8,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. A esta mezcla, se le añadió difenil fosforil azida (2,31 ml, 10,7 mmol) seguido de la adición lenta de diisopropilazodicarboxilato (1,69 ml, 8,56 mmol) durante un periodo de tiempo de 20 min. La mezcla resultante se agitó de 0 °C a TA durante 2 h. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, EA al 0-70 %/Hex) para proporcionar el producto, (**J-15**) en forma de un sólido de color blanco.

15 Una mezcla de (**J-15**) (3,08 mmol) y paladio (10 % en peso sobre carbono, 190 mg, 20 % de material de partida por peso) en MeOH anhidro (25 ml) se desgasificó y se enjuagó con hidrógeno (tres ciclos). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) a TA durante 30 min. Después, la mezcla se filtró a través de celite sobre un embudo Buchner y se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto (**J-16**) en forma de un sólido de color blanquecino.



20

Método K

Condiciones generales para la preparación de 3-(1-aminoetil)-2-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onas:

25 Una mezcla de benzoico ácido (**K-1**) (400 mmol), cloruro de oxalilo (101 g, 800 mmol) y DMF (0,2 ml) en DCM (400 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de ácido (**K-2**) en forma de un aceite de color amarillo. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

30 Una mezcla de anilina (420 mmol) y trietilamina (71 g, 700 mmol) en DCM (300 ml) se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla, se le añadió gota a gota cloruro de ácido (**K-2**) (64 g, 400 mmol), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con DCM (200 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto. El producto se suspendió en éter isopropílico (300 ml), se agitó a reflujo durante 30 min, y después se enfrió a 0-5 °C. El precipitado se recogió por filtración y se secó adicionalmente al vacío para proporcionar el producto amida (**K-3**) en forma de un sólido de color amarillo.

35

A una solución en agitación de amida (**K-3**) (0,1 mol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (225 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón, se le añadió gota a gota una solución de n-butil litio en hexanos (120 ml, 2,5 M, 0,3 mol, 3 equiv.) durante un periodo de tiempo de 1 h mientras que se mantenía la temperatura interior entre -78 °C a -50 °C. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 h, y después se añadió rápidamente oxalato de dietilo (17,5 g, 0,12 mol, 1,2 equiv.) (con un incremento en la temperatura de -20 °C tras la adición). La mezcla se agitó a -50 °C durante 10 min, y después se inactivó con agua (100 ml). La sal inorgánica se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un semisólido. El producto se suspendió en éter de isopropilo (100 ml) a TA durante 10 min. El sólido se recogió por filtración y se secó adicionalmente al vacío para proporcionar el producto (**K-4**) en forma de un sólido de color blanco. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa.

Se disolvió el compuesto (**K-4**) (88 mmol, 1 equiv.) en HCl/MeOH (10 M, 100 ml, 10 ml/ 1 g de **K-4**), y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en acetato de etilo (100 ml) a TA durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con acetato de etilo (50 ml x 3) y se secó adicionalmente al vacío para proporcionar el producto (**K-5**) en forma de un sólido de color blanco.

A una suspensión en agitación de hidruro de litio y aluminio (15,6 g, 410 mmol) en THF anhidro (500 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente (**K-5**) (137 mmol) durante un periodo de tiempo de 10 min. La mezcla resultante se dejó calentar a -30 °C y se agitó durante 30 min (la TLC mostró la finalización de la reacción). Después, la mezcla se enfrió a -78 °C, y se inactivó cuidadosamente con agua (100 ml). La mezcla se dejó calentar a TA, se filtró a través de gel de sílice (20 g), y el filtrado se concentró al vacío. El producto se vertió en H₂O (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El producto se suspendió en acetato de etilo (30 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido se recogió por filtración y se secó adicionalmente al vacío para proporcionar el producto (**K-6**) en forma de un sólido de color blanco.

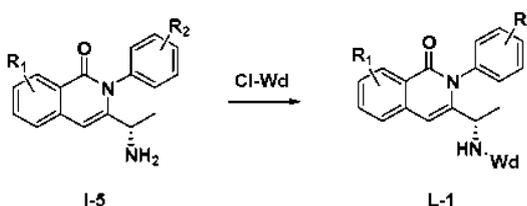
A una solución en agitación de cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM, 12,8 ml) en DCM anhidro (100 ml) a -78 °C en argón, DMSO (4,82 ml, 68 mmol) se le añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 50 min. A esta mezcla de reacción, se le añadió lentamente una solución de (**K-6**) (17 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió trietilamina (11,8 ml, 85 mmol). La mezcla se agitó de -78 °C a TA durante 1 h y se inactivó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto, (**K-7**).

A una solución de (**K-7**) (17,0 mmol) en THF anhidro (120 ml) a -78 °C en argón, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 14,9 ml, 44,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla se inactiva una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo al 20 %-hexanos para proporcionar el producto (**K-8**) en forma de un sólido de color amarillento.

A una solución de (**K-8**) (7,88 mmol) en THF anhidro (60 ml) a 0 °C en argón, se le añadió trifenil fosfina (3,1 g, 11,81 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. A esta mezcla, se le añadió difenil fosforil azida (3,41 ml, 15,76 mmol) seguido de la adición lenta de diisopropilazodicarboxilato (2,32 ml, 11,81 mmol) durante 20 min. La mezcla resultante se agitó de 0 °C a TA durante 5 h. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el producto azida (**K-9**).

Una mezcla de azida (**K-9**) (1,1 mmol) y paladio (al 10 % en peso sobre carbono, 100 mg, 30 % de material de partida por peso) en metanol anhidro (20 ml) se desgasificó y se enjuagó con hidrógeno (tres ciclos). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) a TA durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite sobre un embudo Buchner y se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar la amina (**K-10**) en forma de un sólido de color amarillo.

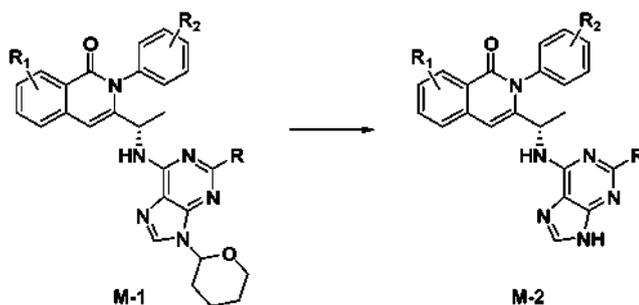
Método general para la protección de los núcleos de amina con Cl-Wd:



Método L

Una (S)-3-(1-aminoetil)-isoquinolin-1(2H)-ona (**I-5**) (115 mmol, 1,0 equiv.), **Cl-W_d** (173 mmol, 1,5 equiv.) y trietilamina (344 mmol, 3,0 equiv.) se disolvieron en n-BuOH (350 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de H₂O (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se agitó a TA durante 30 min. Después, el sólido se recogió por filtración, se aclaró con acetato de etilo (25 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto (**L-1**).

Método general para la elaboración de heterociclos W_d:

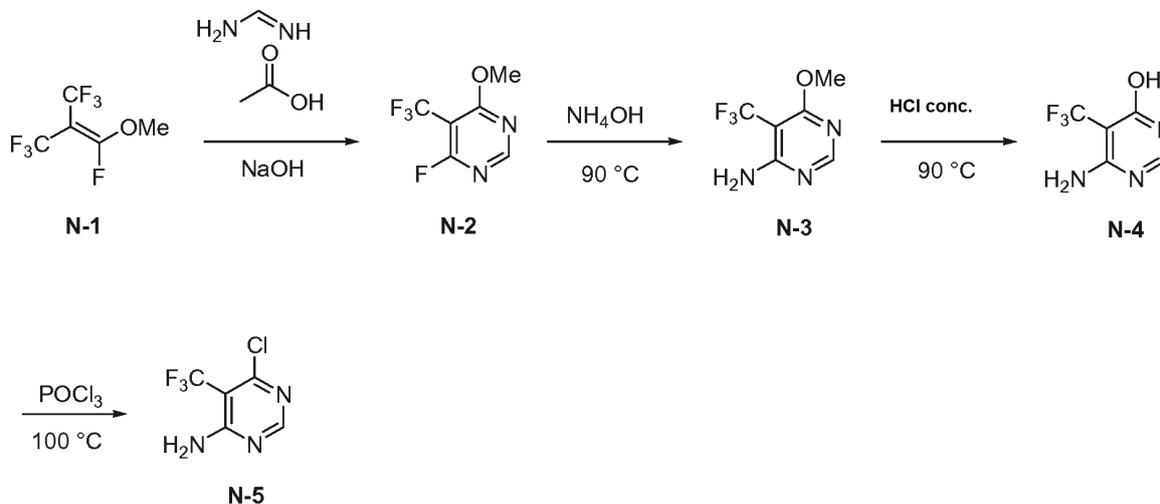


10

Método M

Una mezcla de tetrahidro-2H-piran-intermedio (**M-1**) en etanol (4 vol)/agua (2 vol), seguido de la adición de una solución de HCl conc. (2 vol) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla resultante se diluye con agua fría, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado para ajustar el pH a 8-9 y después se extrajo con DCM (20 vol x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en éter de petróleo con vibración ultrasónica durante 5 min. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto (**M-2**).

15



20

Método N

Método general para la síntesis de 6-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina:

A una mezcla rápidamente agitada de 1,1,1,3-tetrafluoro-2-(trifluorometil)-4-oxapent-2-eno (**N-1**) (10,0 g, 47,15 mmol) y acetato de formamida (7,37 g, 70,73 mmol) en una mezcla de agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (7,54 g, 189 mmol) en agua (40 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min después de finalizarse la adición. La fase de diclorometano se separó, se lavó con una solución acuosa 1 M de HCl y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-fluoro-6-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidina (**N-2**) en forma de un sólido de color amarillo. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

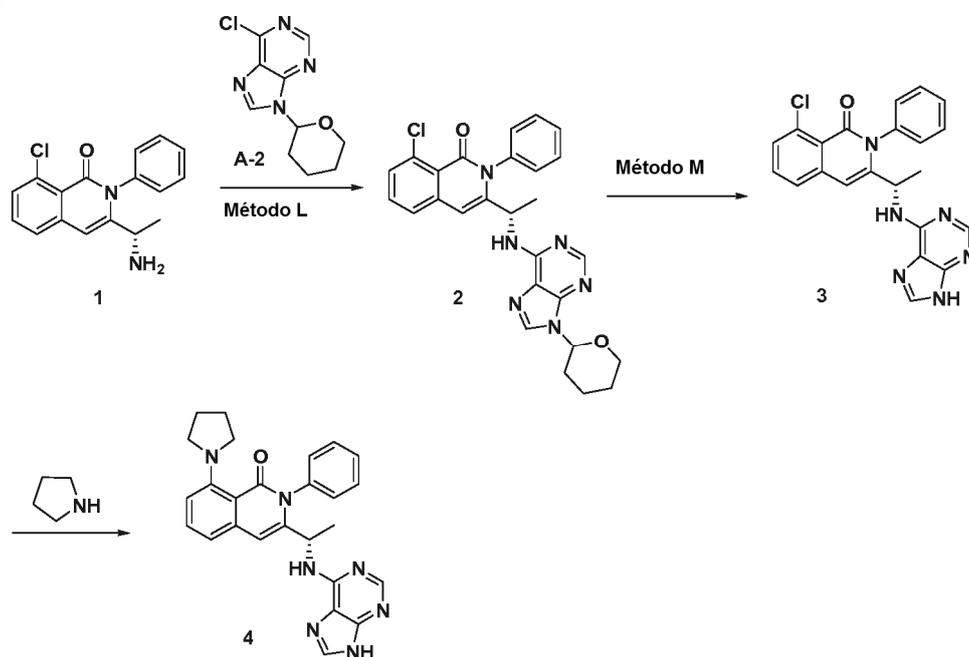
A una solución de 4-fluoro-6-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidina (**N-2**) (1,10 g, 5,61 mmol) en n-butanol (4 ml) en un recipiente de presión, se le añadió hidróxido de amonio (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas

35

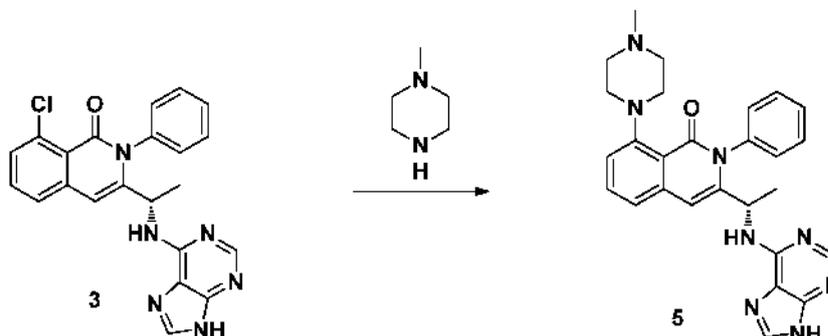
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto 6-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (**N-3**) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 A una solución de 6-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (**N-3**) (420 mg, 2,18 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadió HCl concentrado (1,81 ml, 21,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se concentró al vacío para proporcionar el producto, 6-amino-5-(trifluorometilo)pirimidin-4-ol (**N-4**) en forma de un sólido de color amarillento.
- 10 La mezcla de 6-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ol (**N-4**) (300 mg, 1,66 mmol) en POCl_3 (8 ml) en un recipiente de presión se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (20 ml), se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a pH = 9 y después se extrajo con DCM (30 ml x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado, 6-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (**N-5**) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 1



- 20 Se preparó la isoquinolinona **4** a partir del compuesto **1** a través de una secuencia de 3 etapas. Se preparó el compuesto **1** usando el Método I y después se convirtió al **2** mediante el acoplamiento con **A-2** de acuerdo con el Método L. Se convirtió el compuesto **2** se convirtió al compuesto **3** de acuerdo con el Método M. Después, se preparó el compuesto **4** de acuerdo con el siguiente procedimiento:
- 25 A una solución de (S)-3-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**3**) (100 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se le añadió pirrolidina (1,25 ml, cantidad en exceso) y la mezcla resultante se agitó a 135 °C durante 17 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 0-10 %-DCM) para proporcionar el producto,
- 30 (S)-3-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-2-fenil-8-(pirrolidin-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona (**4**) en forma de un sólido de color blanquecino. IEN-EM m/z : 452,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

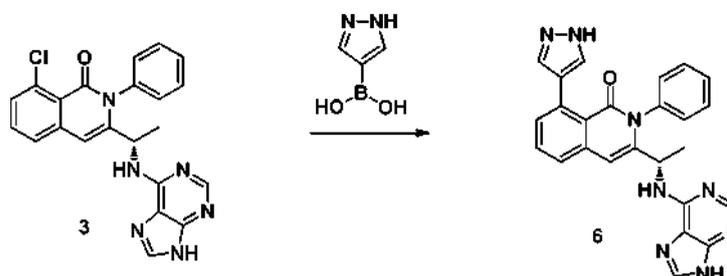
Ejemplo 2

Se preparó la isoquinolinona **5** se preparó a partir del compuesto **3** de acuerdo con el siguiente procedimiento:

5 (S)-3-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**3**) (200 mg, 0,48 mmol) y 1 -metilpiperazina (0,267 ml, 2,4 mmol) se disolvieron en NMP anhidro (8 ml) y la solución resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón (dos ciclos). A esta mezcla, se le añadieron secuencialmente Na_2CO_3 (102 mg, 0,96 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 0,048 mmol) y di-(1-adamantil)-n-butilfosfina (52 mg, 0,144 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón (dos ciclos) y después se agitó a 160 °C en argón durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y después se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 0-10 %-DCM con TEA al 0,1 %) para proporcionar el producto,

10 (S)-3-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**5**) en forma de un sólido de color amarillento. IEN-EM m/z : 481,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

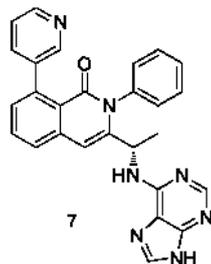
Ejemplo 3

20 Se preparó la isoquinolinona **6** a partir del compuesto **3** por acoplamiento ácido 1H-pirazol-4-borónico usando el siguiente procedimiento:

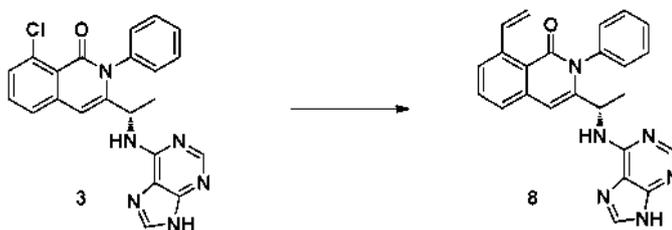
25 (S)-3-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**3**) (200 mg, 0,48 mmol) y ácido 1H-pirazol-4-borónico (108 mg, 0,96 mmol) se disolvieron en NMP anhidro (8 ml) y la solución resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón (dos ciclos). A esta mezcla, se le añadieron secuencialmente Na_2CO_3 (152 mg, 1,44 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22 mg, 0,096 mmol) y di-(1-adamantil)-n-butilfosfina (104 mg, 0,288 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón (dos ciclos) y después se agitó a 160 °C en argón durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con Et_2O para proporcionar el producto, (S)-3-(1-((9H-purin-6-yl)amino)etil)-2-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona (**6**) en forma de un sólido de color amarillento. IEN-EM m/z : 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

35

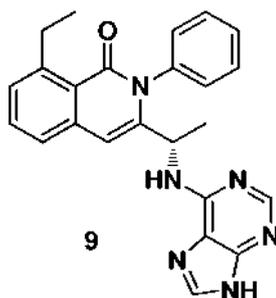
Ejemplo 4

5 Se preparó la isoquinolinona **7** a partir del compuesto **3** de modo análogo al compuesto **6** en el Ejemplo 3 excepto que se usó ácido piridin-3-ilborónico en lugar de ácido 1H-pirazol-4-borónico. IEN-EM m/z : 460,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo comparativo 5

10 Se preparó la isoquinolinona **8** a partir del compuesto **3** de acuerdo con el siguiente procedimiento:

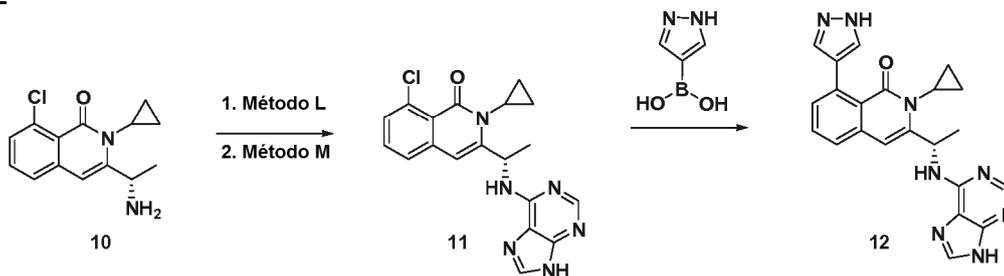
(S)-3-(1-((9E)-purin-6-yl)amino)etil-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2E)-ona (**3**) (417 mg, 1,0 mmol) y tributil(vinil)estaño (0,58 ml, 2,0 mmol) se disolvieron en NMP anhidro (10 ml) y la solución resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón (dos ciclos). A esta mezcla, se le añadieron secuencialmente Na_2CO_3 (212 mg, 2,0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0,2 mmol) y di-(1-adamantil)-n-butilfosfina (215 mg, 0,6 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón (dos ciclos) y después se agitó a 160 °C en argón durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 0-10 %-DCM) para proporcionar el producto, (S)-3-(1-((9H)-purin-6-yl)amino)etil-2-fenil-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona (**8**) en forma de un sólido de color blanquecino. IEN-EM m/z : 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo comparativo 6

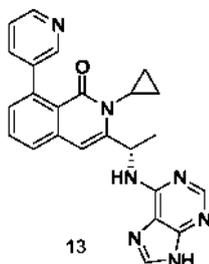
25 Se preparó la isoquinolinona **9** a partir del compuesto **8** de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Una mezcla de (S)-3-(1-((9H)-purin-6-yl)amino)etil-2-fenil-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona (**8**) (120 mg, 0,29 mmol) y paladio (al 10 % en peso sobre carbono, 24 mg) en MeOH anhidro (25 ml) se desgasificó y se enjuagó con hidrógeno (tres ciclos). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) a TA durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 0-10 %-DCM) para proporcionar el producto, (S)-3-(1-((9H)-purin-6-yl)amino)etil-8-etil-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**9**). IEN-EM m/z : 411,2 $[M+H]^+$.

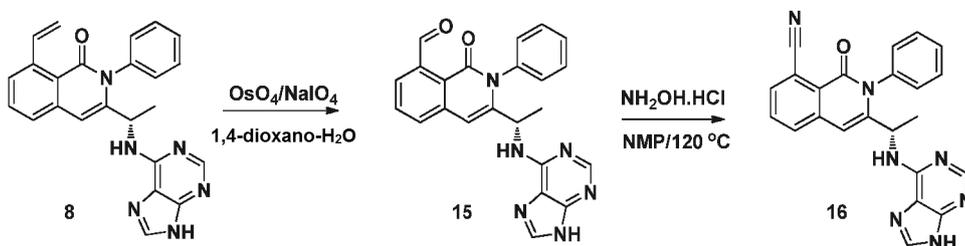
35

Ejemplo 7

5 Se preparó isoquinolina 12 en 3 etapas de acuerdo con los siguientes procedimientos. Se preparó la amina **10** usando el Método I. Después, la amina se convirtió al **11** de acuerdo con el Método L seguido del Método M. Después, el compuesto **11** se convirtió al compuesto **12** de modo análogo al compuesto **6** en el Ejemplo 3. IEN-EM m/z : 413,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

10 Se preparó la isoquinolinona **13** a partir del compuesto **11** de modo análogo al compuesto **12** en el Ejemplo 7 excepto que se usó ácido piridin-3-ilborónico se usó en lugar de ácido 1H-pirazol-4-borónico. IEN-EM m/z : 424,2 $[M+H]^+$.

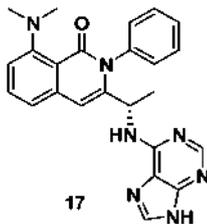
Ejemplo comparativo 9

Se preparó isoquinolina **16** a partir del compuesto **8** de acuerdo con el siguiente procedimiento:

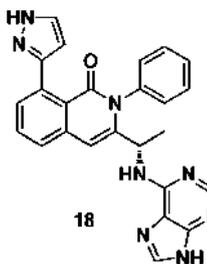
20 A una solución de 2-(4-metil-N-fenil-2-vinilnicotinamido)acetato de etilo (**8**) (767 mg, 1,88 mmol) en 1,4- dioxano-H₂O (3:1, 20 ml) a TA, se le añadió tetraóxido de osmio (2,5 % en peso en H₂O, 0,5 ml, 0,05 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla, se le añadió peryodato sódico (1,21 g, 5,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto, (S)-3-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-1-oxo-2-fenil-1,2- dihidroisoquinolina-8-carbaldehído (**15**) (730 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillento. IEN-EM m/z : 411,2 $[M+H]^+$.

30 A una solución de (S)-3-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbaldehído (**15**) (50 mg, 0,12 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidro (3 ml), se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (17 mg, 0,24 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 0-10 %-DCM) para proporcionar el producto, (S)-3-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo (**16**) (14 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM m/z : 408,2 $[M+H]^+$.

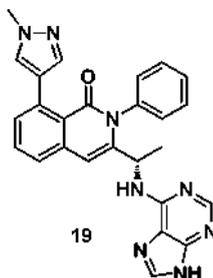
35

Ejemplo comparativo 10

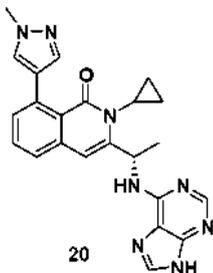
5 Se preparó la isoquinolinona **17** de modo análogo al compuesto **5** en el Ejemplo 2, excepto que se usó una solución de THF en dimetilamina en lugar de 1-metilpiperazina. IEN-EM m/z : 426,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

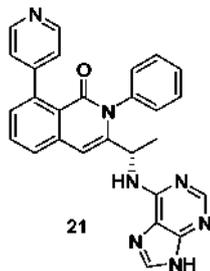
10 Se preparó la isoquinolinona **18** a partir del compuesto **3** de modo análogo al compuesto **6** en el Ejemplo 3, excepto que se usó ácido 1H-pirazol-3-borónico en lugar de ácido 1H-pirazol-4-borónico. IEN-EM m/z : 449,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

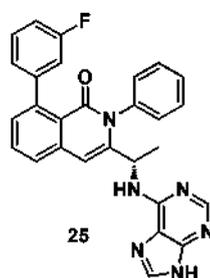
15 Se preparó la isoquinolinona **19** a partir del compuesto **3** de modo análogo al compuesto **6** en el Ejemplo 3, excepto que se usó ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico se usó en lugar de ácido 1H-pirazol-4-borónico. IEN-EM m/z : 463,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

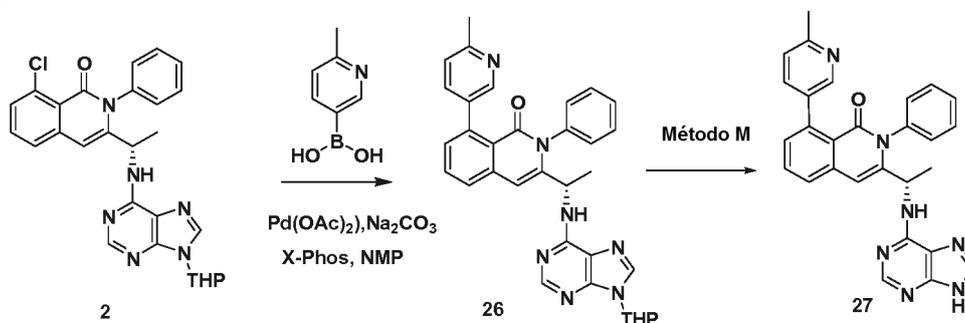
25 Se preparó la isoquinolinona **20** a partir del compuesto **11** de modo análogo al compuesto **12** en el Ejemplo 7, excepto que se usó ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico se usó en lugar de ácido 1H-pirazol-4-borónico. IEN-EM m/z : 427,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

5 Se preparó la isoquinolinona **21** a partir del compuesto **3** de modo análogo al compuesto **6** en el Ejemplo 3, excepto que se usó ácido piridin-4-borónico se usó en lugar de ácido 1H-pirazol-4-borónico. IEN-EM m/z : 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

10 **[00419]** Se preparó la isoquinolinona **25** a partir del compuesto **3** de modo análogo al compuesto **6** en el Ejemplo 3, excepto que se usó ácido (3-fluorofenil)borónico se usó en lugar de ácido 1H-pirazol-4-borónico. IEN-EM m/z : 477,2 [M+H]⁺.

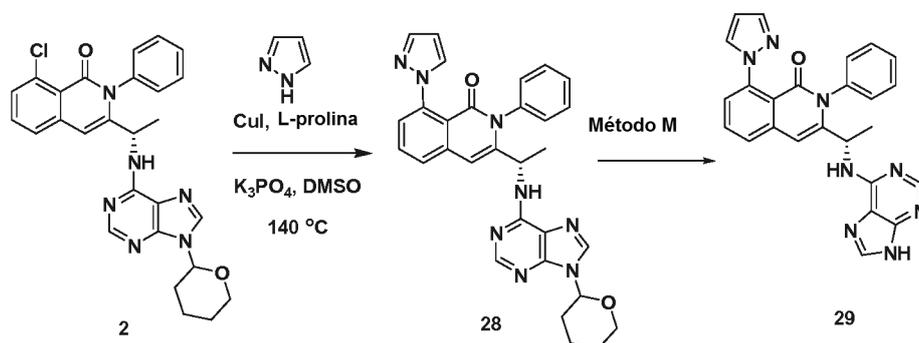
Ejemplo 16

15

Se preparó la isoquinolinona **27** a partir del compuesto **2** en 2 etapas:

20 El compuesto **2** se convirtió en el compuesto **26** de acuerdo con el siguiente procedimiento de acoplamiento de Suzuki. 8-Cloro-2-fenil-3-((S)-1-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (**2**) (100 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.), ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico (56 mg, 0,41 mmol, 2,0 equiv.), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (58 mg, 0,12 mmol, 0,6 equiv.) y Na₂CO₃ (64 mg, 0,6 mmol, 3,0 equiv.) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón tres veces y después se agitó a 160 °C en una atmósfera de argón durante 1,1 h. La reacción se completó basándose en los análisis TLC. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH-DCM 1:30) para proporcionar el producto, 8-(6-metilpiridin-3-il)-2-fenil-3-((S)-1-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (**26**); IEN-EM m/z : 558,30 [M+H]⁺.

30 Después, el compuesto **26** se convirtió al producto **27** usando el Método M. IEN-EM m/z : 474,20 [M+H]⁺.

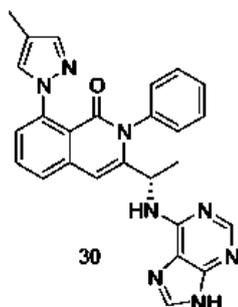
Ejemplo 17

Se preparó la isoquinolinona **29** a partir del compuesto **2** en 2 etapas:

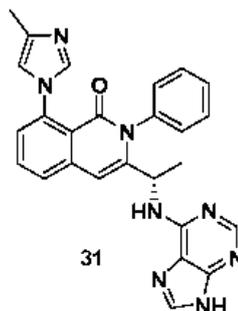
5
 Primero, se convirtió el compuesto **2** en el compuesto **28** usando el siguiente procedimiento de acoplamiento de
 8-cloro-2-fenil-3-((S)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (**2**) (300 mg,
 0,6 mmol, 1,0 equiv.), pirazol (61 mg, 0,9 mmol, 1,5 equiv.), L-prolina (14 mg, 0,12 mmol, 0,2 equiv.), yoduro de cobre
 10 (I) (12 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y fosfato potásico (318 mg, 1,5 mmol, 2,5 equiv.) se suspendió en DMSO (10 ml). La
 mezcla resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón tres veces y se agitó a 140 °C en una atmósfera de
 argón durante una noche. Después de la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con
 acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre
 Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna
 15 ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 1%-DCM) para proporcionar el producto, 2-fenil-8-(1H-pirazol-1-il)-3-((S)-1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (**28**).
 IEN-EM *m/z*: 533,30 [M+H]⁺.

Después, el compuesto **28** se convirtió en el compuesto **29** usando el Método M. IEN-EM *m/z*: 449,25 [M+H]⁺.

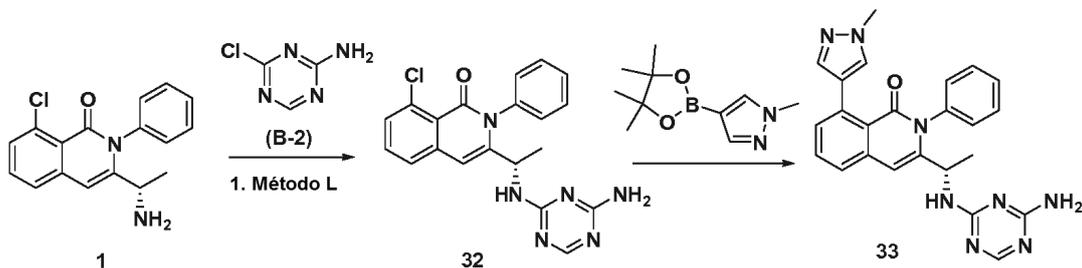
20

Ejemplo 18

25 Se preparó la isoquinolinona **30** a partir del compuesto **2** de modo análogo al compuesto **29** en el Ejemplo 17, excepto
 que se usó 4-metil-1H-pirazol en lugar de 1H-pirazol. IEN-EM *m/z*: 463,25 [M+H]⁺.

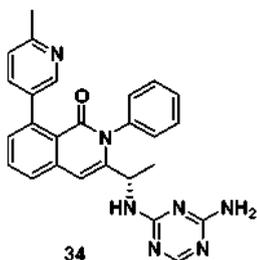
Ejemplo 19

30 Se preparó la isoquinolinona **31** a partir del compuesto **2** de modo análogo al compuesto **29** en el Ejemplo 17, excepto
 que se usó 4-metil-1H-imidazol en lugar de 1H-pirazol. IEN-EM *m/z*: 463,20 [M + H]⁺.

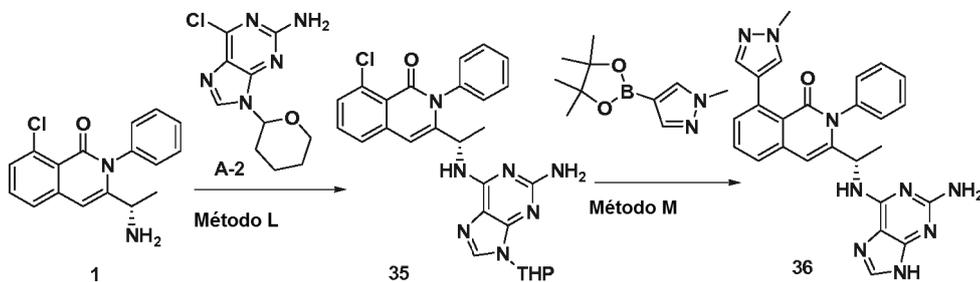
Ejemplo 20

5 Se preparó la isoquinolinona **33** a partir del compuesto **1** en 2 etapas. El compuesto **1** se convirtió en el compuesto **32** usando el Método L (el intermedio **B-2** se preparó mediante el Método B). Después, el compuesto **32** se convirtió al **33** de acuerdo con el siguiente procedimiento:

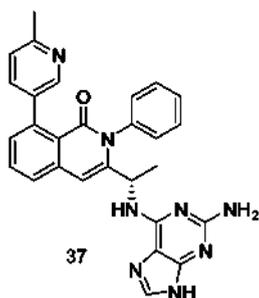
10 (S)-3-(1-(4-Amino-1,3,5-triazin-2-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**32**) (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (106 mg, 0,51 mmol, 2 equiv.), PdCl₂(dppf) (16 mg, 0,02 mmol, 0,08 equiv.) y Na₂CO₃ (81 mg, 0,765 mmol, 3,0 equiv.) se suspendieron en una mezcla de N,N-dimetilacetamida (20 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con argón tres veces y se agitó a 120 °C en una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 1-4 %-DCM) para proporcionar el producto, 3-((S)-1-(4-amino-1,3,5-triazin-2-ilamino)etil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**33**). IEN-EM *m/z*: 439,25 [M + H]⁺.

Ejemplo 21

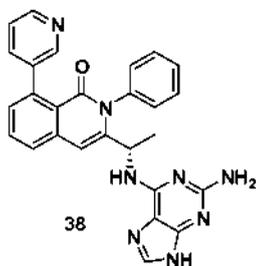
20 Se preparó la isoquinolinona **34** a partir del compuesto **32** de modo análogo al compuesto **33** en el Ejemplo 20, que se usó ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico se usó en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. IEN-EM *m/z*: 450,25 [M + H]⁺.

Ejemplo 22

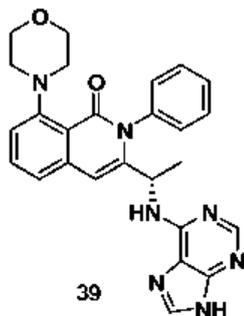
30 Se preparó la isoquinolinona **36** a partir del compuesto **1** en 3 etapas. Primero, el compuesto **1** se convirtió al compuesto **35** usando el Método L. Después, el compuesto **35** se acopló a 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando los procedimientos análogos para el compuesto **33** en el Ejemplo 20 después de que se convirtiera en el compuesto **36** usando el Método M. IEN-EM *m/z*: 478,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 23

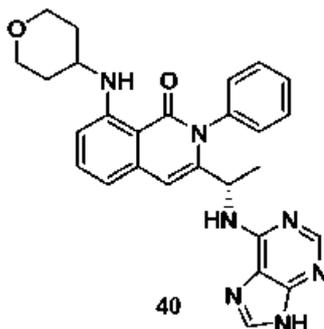
- 5 Se preparó la isoquinolinona **37** a partir del compuesto **35** de modo análogo al compuesto **36** en el Ejemplo 22, excepto que se usó ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. IEN-EM m/z : 487,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 24

- 10 Se preparó la isoquinolinona **38** a partir del compuesto **35** de modo análogo al compuesto **36** en el Ejemplo 22, excepto que se usó ácido piridin-3-ilborónico en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. IEN-EM m/z : 475,30 [M+H]⁺.

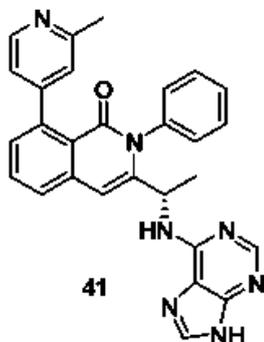
Ejemplo 25

- 15 Se preparó la isoquinolinona **39** de modo análogo al compuesto **4** en el Ejemplo 1, excepto que se usó morfolina en lugar de pirrolidina. IEN-EM m/z : 468,0 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 26

Se preparó la isoquinolinona **40** de modo análogo al compuesto **4** en el Ejemplo 1, excepto que se usó tetrahydro-2H-piran-4-amina en lugar de pirrolidina. IEN-EM m/z : 482,2 [M+H]⁺.

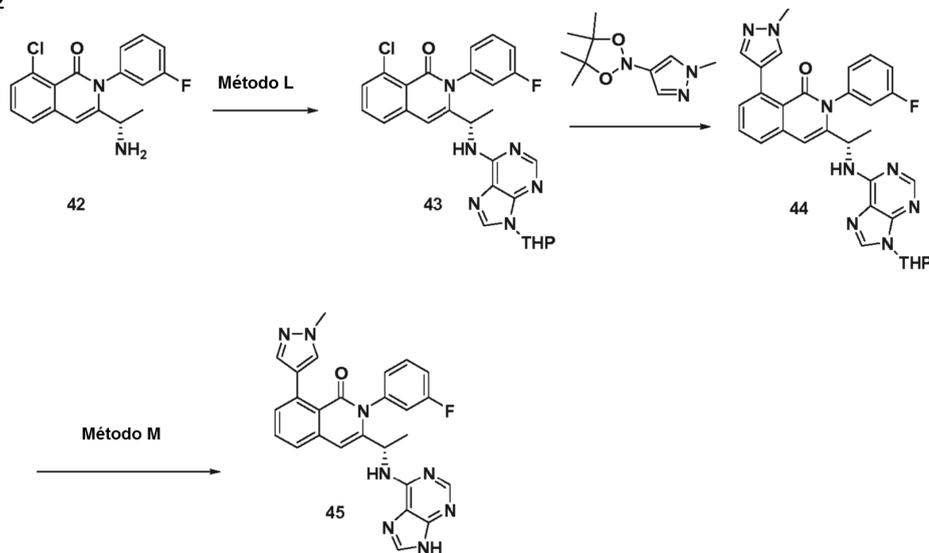
Ejemplo 27



5

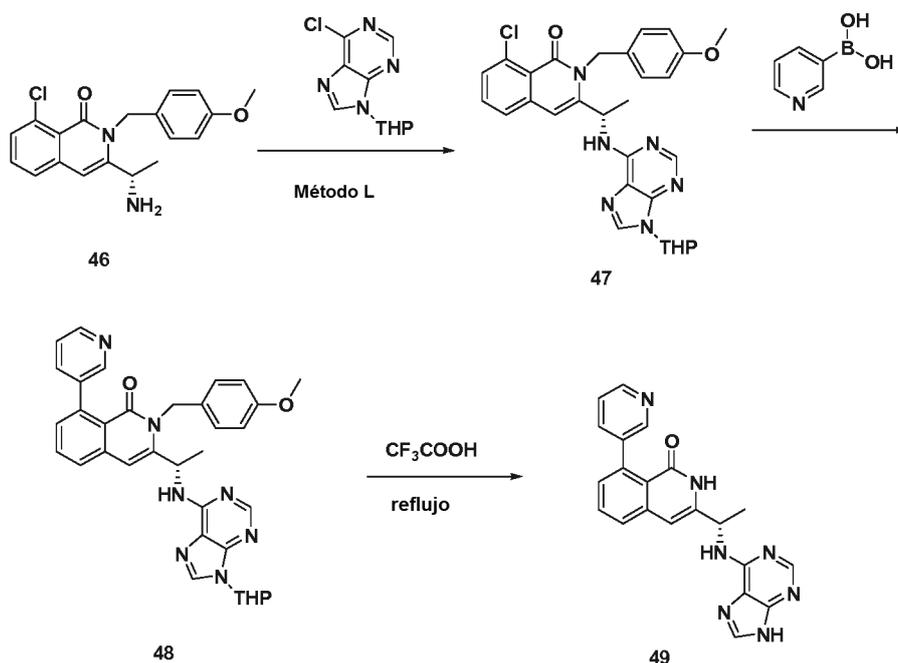
Se preparó la isoquinolinona **41** a partir del compuesto **2** de modo análogo al compuesto **27** en el Ejemplo 16, excepto que se usó ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico en lugar de ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico. IEN-EM m/z : 474,30 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 28



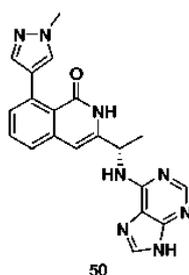
15

Se preparó la isoquinolinona **45** de acuerdo con las siguientes secuencias: Se preparó la amina **42** mediante el Método I y se convirtió al compuesto **43** usando el Método L. Después, el compuesto **44** se obtuvo de modo análogo al compuesto **27** en el Ejemplo 16. Después, el compuesto **44** se convirtió al compuesto **45** usando el Método M. IEN-EM m/z : 481,45 (M+H)⁺.

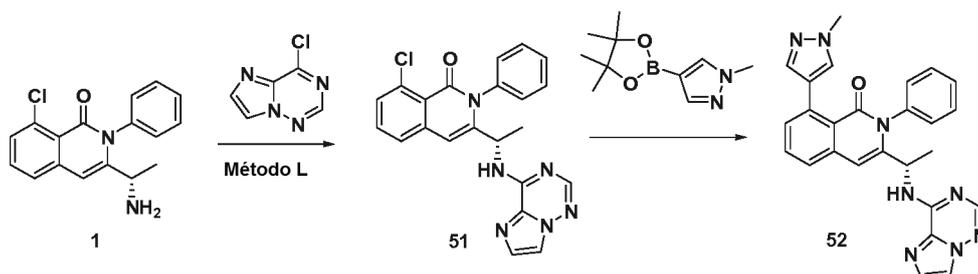
Ejemplo 29

Se preparó el isoquinolina **49** de acuerdo con las siguientes secuencias: Se preparó amina **46** mediante el Método I y se convirtió al compuesto **47** usando el Método L. Después, el compuesto **48** se acopló al piridin-3-ilborónico usando el procedimiento análogo en el Ejemplo 20 después de que se convirtiera en el compuesto **49** de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se disolvió el compuesto **48** (290 mg, 0,49 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se concentró al vacío para retirar la cantidad excesiva de ácido trifluoroacético. El residuo se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con una solución acuosa de Na₂CO₃ para ajustar el PH a 8 y después se extrajo con DCM (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de metanol al 1-20 %/cloruro de metileno) para dar el producto **49** (80 mg, rendimiento del 42,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. IEN-EM *m/z*: 384,2 [M+H]⁺.

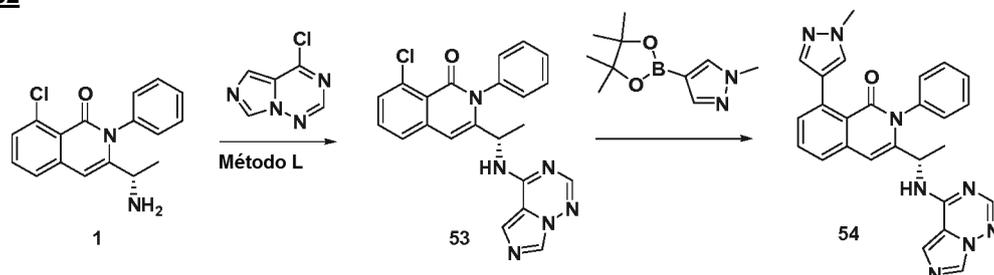
Ejemplo 30

El compuesto **50** se preparó de modo análogo al compuesto **49** en el Ejemplo 29 excepto que se usó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido 3-piridilborónico. IEN-EM *m/z*: 387,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

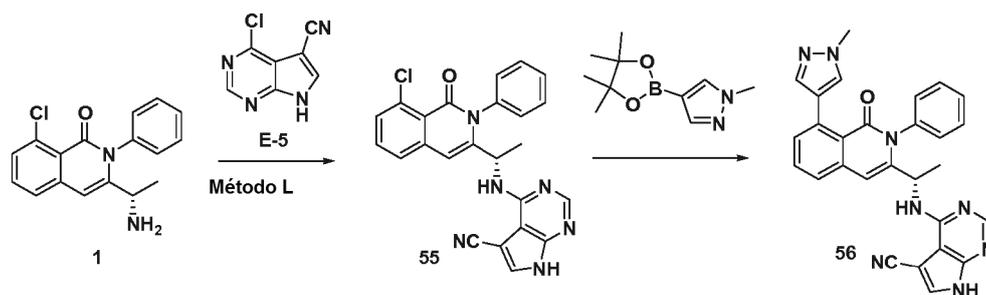
Se preparó la isoquinolinona **52** a partir del compuesto **1** en 2 etapas. El compuesto **1** se convirtió en el compuesto **51** usando el Método L. Después, el compuesto **51** se acopló a 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando las condiciones análogas del Ejemplo 20 para proporcionar el compuesto **52**. IEN-EM m/z : 463,4 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 32

Se preparó la isoquinolinona **54** a partir del compuesto **1** en 2 etapas. El compuesto **1** se convirtió en el compuesto **53** usando el Método L. Después, el compuesto **53** se acopló al 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando las condiciones análogas del Ejemplo 20 para proporcionar el compuesto **54**. IEN-EM m/z : 463,35 [M+H]⁺.

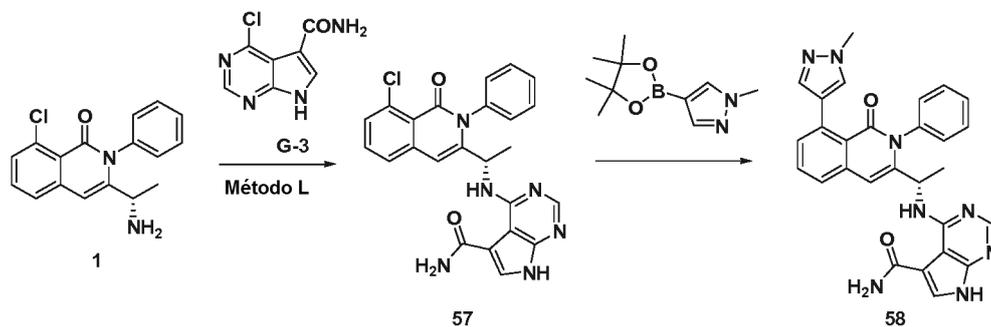
10

Ejemplo 33

15

Se preparó la isoquinolinona **56** a partir del compuesto **1** en 2 etapas. Se convirtió el compuesto **1** en el compuesto **55** usando el Método L. Después, el compuesto **55** se acopló a 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando las condiciones análogas del Ejemplo 20 para proporcionar el compuesto **56**. IEN-EM m/z : : 487,2 [M+H]⁺.

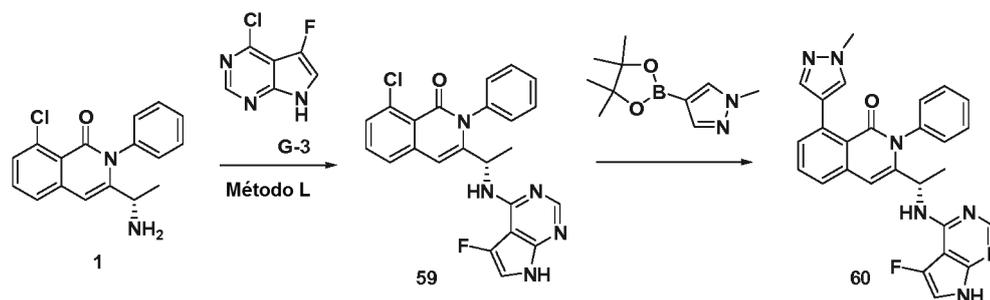
20

Ejemplo 34

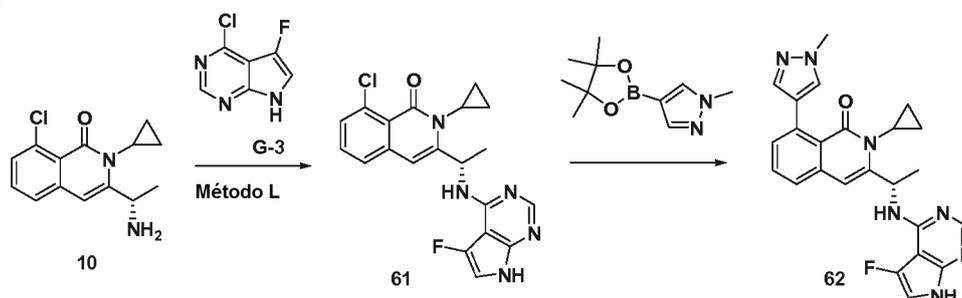
Se preparó la isoquinolinona **58** a partir del compuesto **1** en 2 etapas. El compuesto **1** se convirtió en el compuesto **57** usando el Método L. Después, el compuesto **57** se acopló a 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando las condiciones análogas del Ejemplo 20 para proporcionar el compuesto **58**. IEN-EM m/z : 505,2 [M+H]⁺.

25

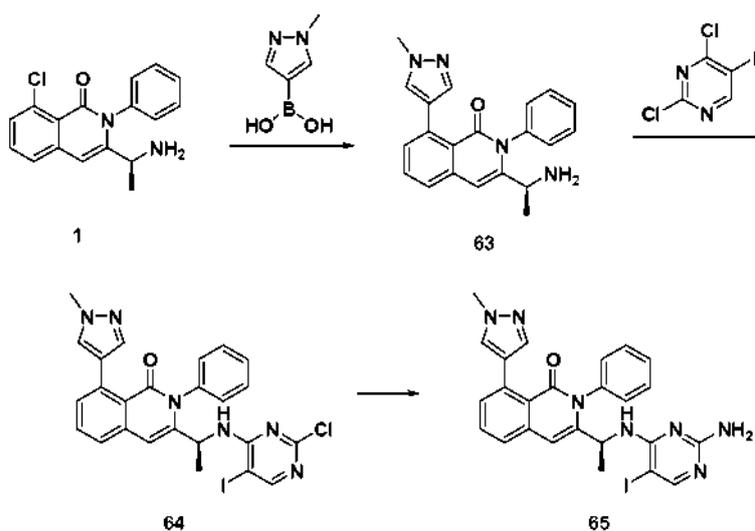
30

Ejemplo 35

5 Se preparó la isoquinolinona **60** a partir del compuesto **1** en 2 etapas. El compuesto **1** se convirtió en el compuesto **59** usando el Método L. Después, el compuesto **59** se acopló a 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando las condiciones análogas del Ejemplo 20 para proporcionar el compuesto **60**. IEN-EM m/z : 480,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

10
15 Se preparó la isoquinolinona **62** a partir del compuesto **10** en 2 etapas. El compuesto **10** se convirtió en el compuesto **61** usando el Método L. Después, el compuesto **61** se acopló a 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol usando las condiciones análogas del Ejemplo 20 para proporcionar el compuesto **62**. IEN-EM m/z : 444,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

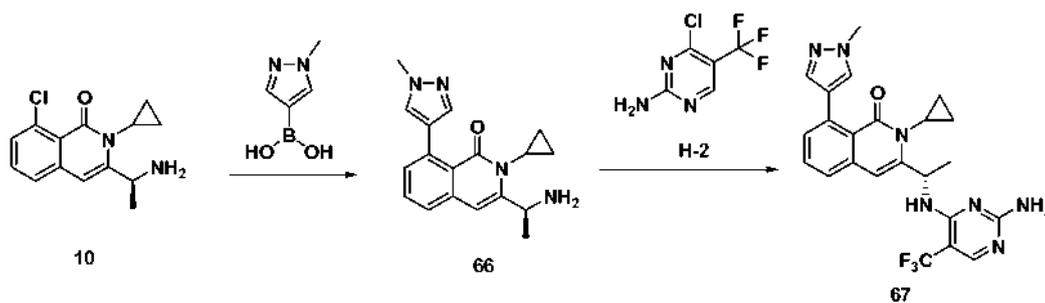
20 A una mezcla de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**1**) (1,0 g, 3,35 mmol) y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (815 mg, 5,02 mmol) en DMA anhidro (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se añadieron PdCl₂ (dppf) (219 mg, 0,27 mmol) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (1 M, 10,0 ml, 10,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se inactivó con agua, y después se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron

sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH 0-8 %-DCM) para proporcionar el producto, (S)-3-(1-aminoetil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**63**) (990 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color rosa/magenta. IEN-EM *m/z*: 345,2 [M+H]⁺.

5 (S)-3-(1-Aminoetil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**63**) (570 mg, 1,66 mmol), 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (455 mg, 1,66 mmol) y DIEA (0,27 ml, 1,66 mmol) se disolvieron en n-butanol (12 ml) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto (S)-3-(1-((2-cloro-5-yodopirimidin-4-il)amino)etil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**64**) en forma de un aceite. El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación. IEN-EM *m/z*: 583,0 [M+H]⁺.

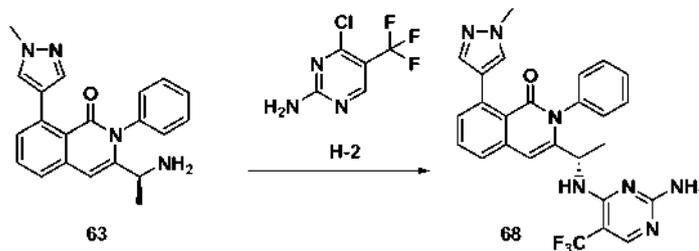
15 A una solución de (S)-3-(1-((2-cloro-5-yodopirimidin-4-il)amino)etil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**64**) (964 mg, 1,65 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se le añadió hidróxido de amonio (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadió una cantidad adicional de hidróxido de amonio (3 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 0-8 %-DCM) para proporcionar el producto, (S)-3-(1-((2-amino-5-yodopirimidin-4-il)amino)etil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**65**) (532 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color castaño claro. IEN-EM *m/z*: 564,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

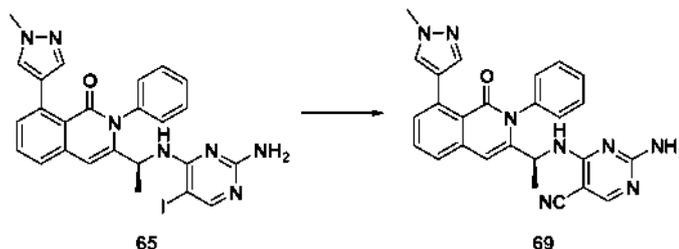


25 Se preparó el compuesto **67** en 2 etapas a partir de la amina **10**. El compuesto **66** se preparó usando los procedimientos análogos de acoplamiento de Suzuki como en la conversión del **1** a **63** en el Ejemplo 37. Después, el compuesto **66** se convirtió al **67** usando las mismas condiciones en el Ejemplo 37, excepto que se usó H-2 en lugar de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina. IEN-EM *m/z*: 470,2 [M+H]⁺.

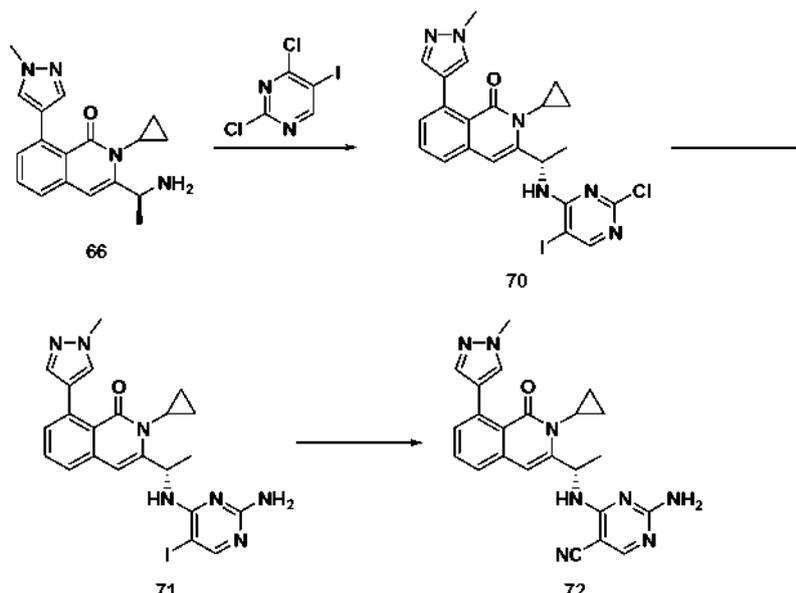
Ejemplo 39



35 El compuesto **68** se preparó de modo análogo al compuesto **64** en el Ejemplo 37, excepto que se usó H-2 en lugar de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina. IEN-EM *m/z*: 506,2 [M+H]⁺.

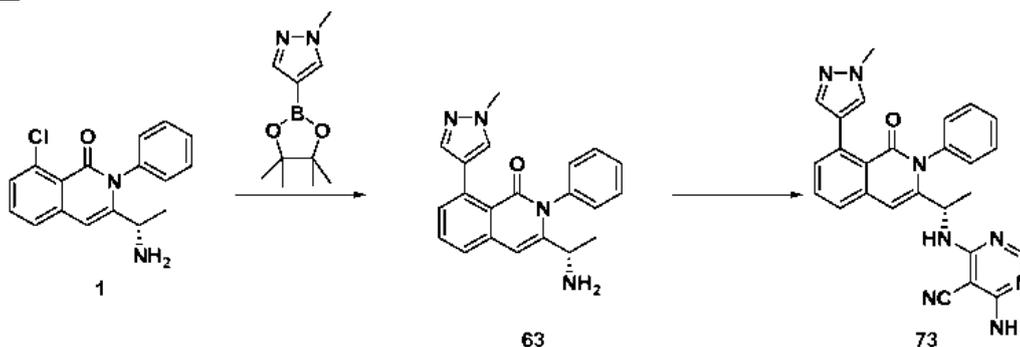
Ejemplo 40

5 A una solución de (S)-3-(1-((2-amino-5-yodopirimidin-4-il)amino)etil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (**65**) (240 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se añadieron cianuro sódico (209 mg, 4,26 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (O) (246 mg, 0,21 mmol) y yoduro de cobre (57 mg, 0,30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 10
10 0-10 %-DCM) para proporcionar el producto, (S)-2-amino-4-((1-(8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (**69**) (60 mg, rendimiento del 30 %). IEN-EM *m/z*: 463,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

15 El compuesto **72** se preparó en 3 etapas a partir del compuesto **66**. El compuesto **66** se convirtió en **70** y después en **71** usando los procedimientos análogos en el Ejemplo 37. Después, el compuesto **71** se convirtió al producto **72** usando el procedimiento en el Ejemplo 40. IEN-EM *m/z*: 427,2 [M+H]⁺.

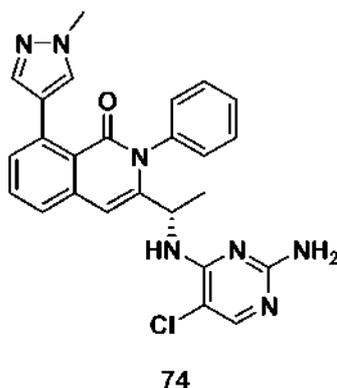
20

Ejemplo 42

El compuesto **73** se preparó en dos etapas a partir del compuesto **1** de acuerdo con los siguientes procedimientos: Se combinaron el compuesto **1** (860 mg, 2,9 mmol, 1 equiv.), pinacol éster del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1,8 g, 3 equiv.), carbonato sódico (1,6 g, 5 equiv.), diacetato de paladio (100 mg, 0,15 equiv.) y RuPhos (400 mg, 0,30 equiv.) en a 20 ml tubo de reacción de microondas de tabique sellado herméticamente con una barra agitadora. El tubo se purgó al vacío y se volvió a rellenar con argón seco tres veces, después se cargó con 1,4-dioxano (16 ml) y agua (4 ml), y se sometió a calentamiento por microondas a 125 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30 g de gel de sílice empaquetado usando una solución al 1 % de trietilamina en cloruro de metileno, la fase móvil fue un gradiente de metano al 1-4 %:cloruro de metileno). El análisis RMN reveló que este material era una mezcla de la amina **63** y 2,6 equiv. de pinacol; esta mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

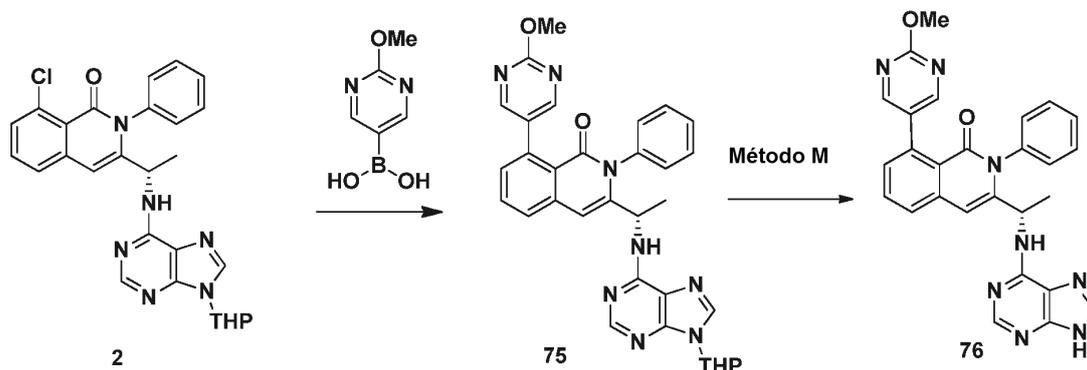
Un tubo de paredes gruesas de 15 ml con junta tórica y barra agitadora se cargó con el intermedio de amina Z (53 % por masa, 300 mg, 0,46 mmol, 1 equiv.), n-butanol (5 ml), diisopropiletilamina (160 ul, 2 equiv.), y 4-cloro-5-ciano-6-aminopirimidina (110 mg, 1,5 equiv., disponible en el mercado de Ark Pharm, Inc.), tapado herméticamente y se calentó en un baño a 120 °C durante 3 d. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió en DCM y se trató con gel de sílice y se concentró. El compuesto se purificó inicialmente usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de metanol al 0-5 %:cloruro de metileno). Una muestra de este material se purificó adicionalmente repartiendo entre éter dietílico y ácido acético al 5 % en agua, desechando la fase de éter, y extrayendo el extracto acuoso tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico para proporcionar el compuesto **73** con un rendimiento del 31 %. . IEN-EM m/z : 463,26 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43



El compuesto **74** se preparó de modo análogo al compuesto **72** en el Ejemplo 41, excepto que se 2,4,5-tricloropirimidina en lugar de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina. IEN-EM m/z : 472,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

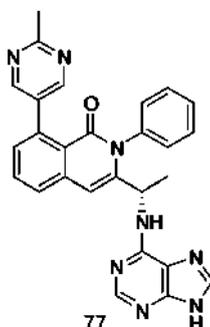


El compuesto **76** se preparó a partir del compuesto **2** en 2 etapas: Un tubo de reacción de microondas de paredes gruesas de 2 ml con barra agitadora, se cargó con el compuesto **2** (120 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.), ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico (74 mg, 2 equiv.), carbonato sódico (130 mg, 5 equiv.), diacetato de paladio (8 mg, 0,15 equiv.) y RuPhos (34 mg, 0,30 equiv.), después se tapó con un tabique y se purgó tres veces al vacío, se rellenó con argón seco. Se añadieron 1,4-dioxano (1,6 ml) y agua (0,4 ml) y la reacción se sometió a microondas calentando a 125 °C durante 3 h, tiempo tras el cual la CL/EM mostró el consumo completo del cloruro de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se trató con gel de sílice (0,5 g) y se concentró, después se purificó por cromatografía

ultrarrápida, eluyendo 15 g gel de sílice (gradiente de metanol al 1-4 %/cloruro de metileno) para proporcionar 140 mg de compuesto **75** en forma de un polvo blanquecino. IEN-EM m/z 575,36 [M+H]⁺.

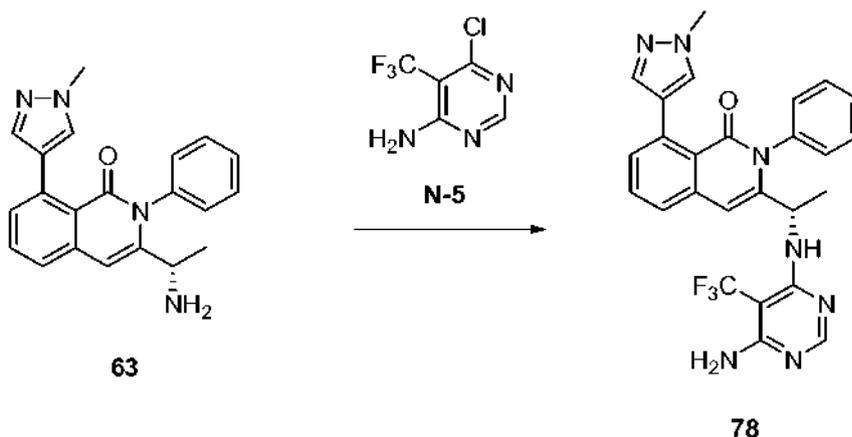
Después, el compuesto **75** se convirtió al compuesto **76** usando el Método M. IEN-EM m/z: 491,22 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 45

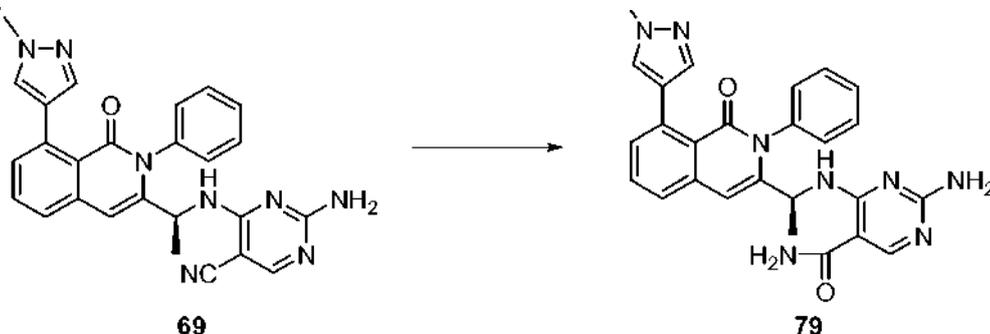
El compuesto **77** se preparó de modo análogo al compuesto **75** en el Ejemplo 44, excepto que se usó ácido 2-metilpirimidin-5-ilborónico en lugar de ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico. IEN-EM m/z 475,21 [M+H]⁺

10

Ejemplo 46

El compuesto **78** se preparó de modo análogo al compuesto **64** en el Ejemplo 37, excepto que se usó **N-5** en lugar de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina y se usó isopropanol en lugar de n-butanol. IEN-EM m/z: 506,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 47

20

El compuesto **79** se preparó a partir del **69** de acuerdo con el siguiente procedimiento:

A una solución de (S)-2-amino-4-((1-(8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (**69**) (30,4 mg, 0,066 mmol) en tolueno anhidro (1 ml), se le añadieron acetaldoxima (10 µl, 0,13 mmol), acetato de paladio (2 mg, 0,0066 mmol) y trifenil fosfina (4 mg, 0,013 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Las cantidades adicionales de acetaldoxima (10 µl, 0,13 mmol), acetato de paladio (2 mg, 0,0066 mmol) y trifenil fosfina (4 mg, 0,013 mmol) se añadieron y la agitación se continuó a 80 °C durante 2 h. La

25

5

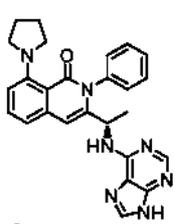
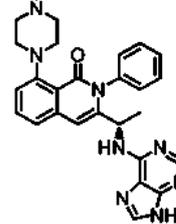
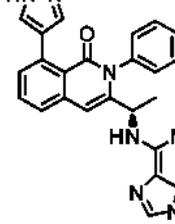
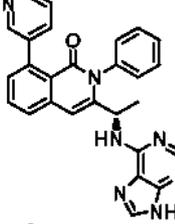
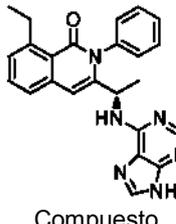
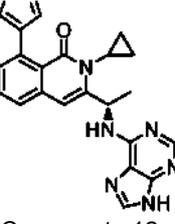
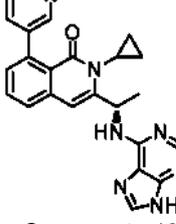
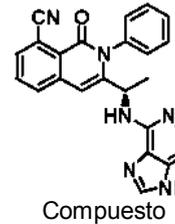
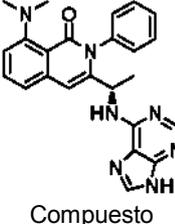
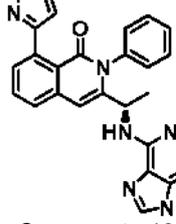
mezcla se dejó enfriar a TA, se inactivó con agua (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (cartucho de gel de sílice, MeOH al 0-8,5 %-DCM) para proporcionar el producto deseado, (S)-2-amino-4-((1-(8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidroisquinolin-3-il)etil)amino)pirimidin-5- carboxamida (**79**) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM m/z: 481,2 [M+H]⁺.

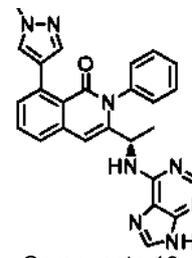
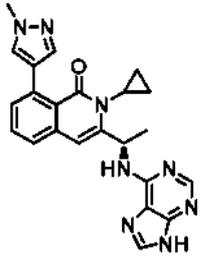
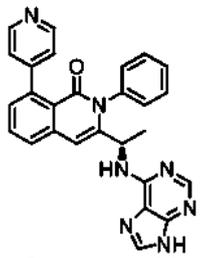
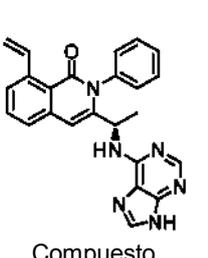
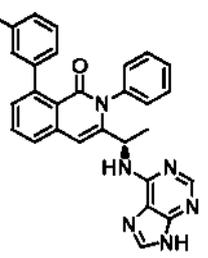
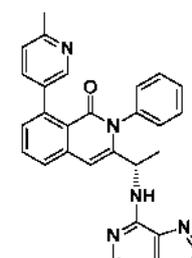
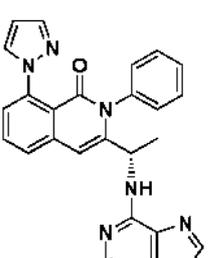
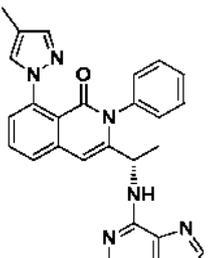
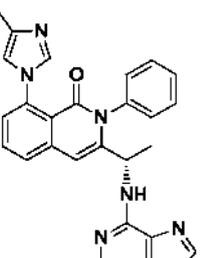
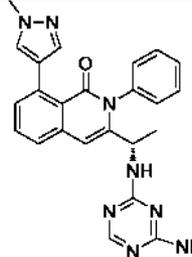
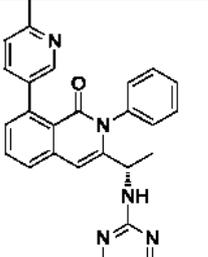
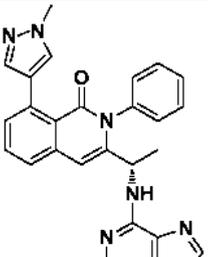
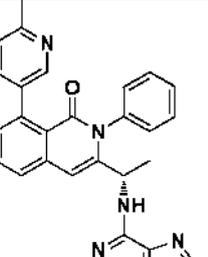
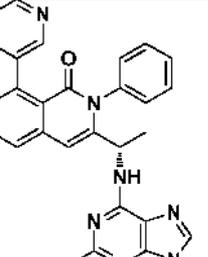
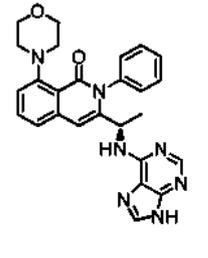
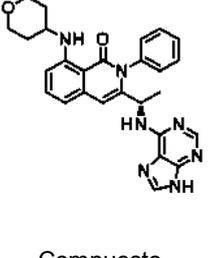
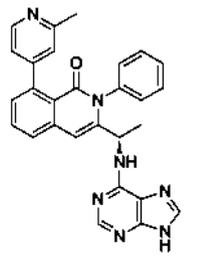
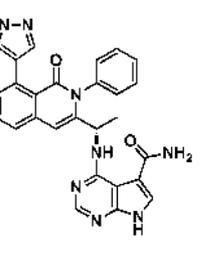
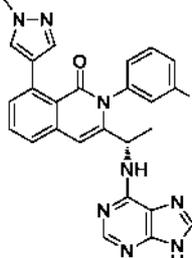
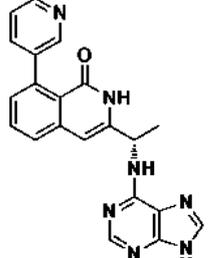
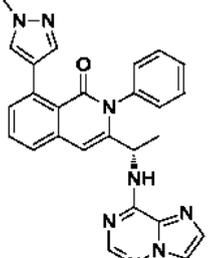
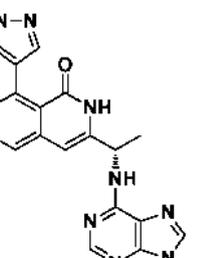
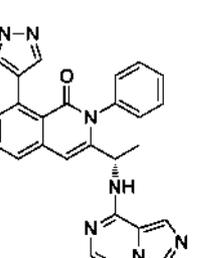
Tabla 4. Datos Cl₅₀ *in vitro* para compuestos seleccionados.

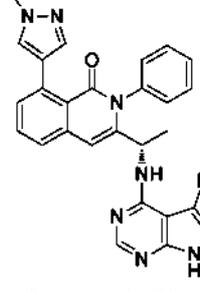
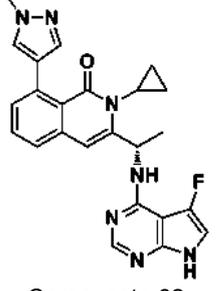
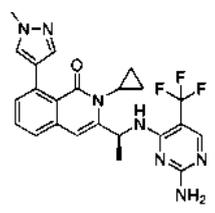
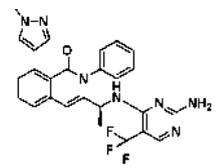
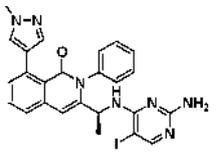
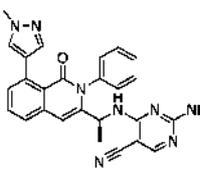
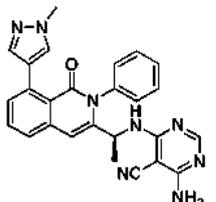
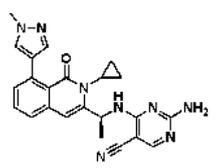
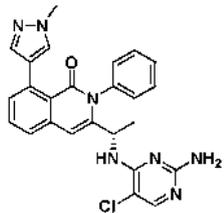
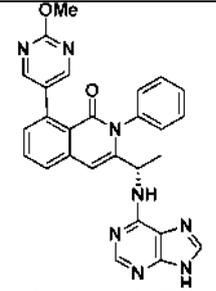
Cl ₅₀ (nM)	+ (mayor que 10 micromolar)	++ (menor que 10 micromolar)	+++ (menor que 1 micromolar)	++++ (menor que 100 nM)
PI3K δ	Compuesto n.º	Compuesto n.º 4, 17, 50, 54,	Compuesto n.º 5, 29, 30, 34, 39, 40	Compuesto n.º 6,7,9, 12, 13, 16, 18, 19, 20,21,8,25,27, 31, 33,36,37,38, 56,41,58,45,49, 52, 62, 67, 68, 65, 69, 72, 73, 74, 76
PI3K γ	Compuesto n.º 5, 50, 54	Compuesto n.º 4, 17,29,30,31,33, 34, 40, 76	Compuesto n.º 6, 20, 39, 49, 52, 62, 74	Compuesto n.º 7, 9, 12, 13, 16, 18, 19,21,8,25,27, 36, 37, 38,56,41,58,45, 67, 68, 65, 69, 72, 73
PI3K α	Compuesto n.º 4, 5, 16, 17, 18, 19, 29, 30, 31, 33, 34, 39, 40, 49, 50, 54, 67, 68, 65, 69, 74	Compuesto n.º 6, 7, 9, 13,20,21,8, 25, 27, 58, 45, 52, 62, 72, 73,76	Compuesto n.º 12, 349, 36, 37, 38, 56, 41	Compuesto n.º
PI3K β	Compuesto n.º 4,5,6, 17, 18, 19, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 39, 40, 45, 49, 52, 50, 54, 67, 68, 65, 69, 73, 74, 76	Compuesto n.º 7,9, 16, 20,21,8, 25, 36, 37, 38, 56, 41, 58, 62	Compuesto n.º 12, 13, 349	Compuesto n.º 72
CE ₅₀ de proliferación de células B	Compuesto n.º	Compuesto n.º	Compuesto n.º 4, 29, 30, 34	Compuesto n.º 5,6, 7, 9, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20,21,8, 25, 27, 31, 33, 36, 37, 56,41,45,49, 52,62, 67, 68

10

Tabla 5. Estructuras de los compuestos para los resultados de Cl₅₀ descritos en la Tabla 4.

Estructura				
 Compuesto 4	 Compuesto 5	 Compuesto 6	 Compuesto 7	 Compuesto Comparativo 9
 Compuesto 12	 Compuesto 13	 Compuesto comparativo 16	 Compuesto comparativo 17	 Compuesto 18

Estructura				
 <p>Compuesto 19</p>	 <p>Compuesto 20</p>	 <p>Compuesto 21</p>	 <p>Compuesto comparativo 8</p>	 <p>Compuesto 25</p>
 <p>Compuesto 27</p>	 <p>Compuesto 29</p>	 <p>Compuesto 30</p>	 <p>Compuesto 31</p>	
 <p>Compuesto 33</p>	 <p>Compuesto 34</p>	 <p>Compuesto 36</p>	 <p>Compuesto 37</p>	 <p>Compuesto 38</p>
 <p>Compuesto 56</p>	 <p>Compuesto 39</p>	 <p>Compuesto comparativo 40</p>	 <p>Compuesto 41</p>	 <p>Compuesto 58</p>
 <p>Compuesto 45</p>	 <p>Compuesto 49</p>	 <p>Compuesto 52</p>	 <p>Compuesto 50</p>	 <p>Compuesto 54</p>

Estructura				
 <p data-bbox="215 593 383 616">Compuesto 60</p>	 <p data-bbox="454 593 630 616">Compuesto 62</p>	 <p data-bbox="718 548 885 571">Compuesto 67</p>	 <p data-bbox="981 537 1141 560">Compuesto 68</p>	 <p data-bbox="1236 537 1396 560">Compuesto 65</p>
 <p data-bbox="215 862 383 884">Compuesto 69</p>	 <p data-bbox="454 862 630 884">Compuesto 73</p>	 <p data-bbox="718 851 885 873">Compuesto 72</p>	 <p data-bbox="981 862 1141 884">Compuesto 74</p>	 <p data-bbox="1236 907 1396 929">Compuesto 76</p>

Ejemplo 48: Ensayos de expresión e inhibición de p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α, y p110γ: Las PI3K de la clase I pueden, bien adquirirse (p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α de Upstate, y p110γ de Sigma) o expresarse tal como se ha descrito anteriormente (Knight et al., 2004). Los valores de CI_{50} se determinan usando, bien un ensayo de CCF convencional para actividad lípido-cinasa (descrito más adelante) o un ensayo de captura de membrana de alto rendimiento. Las reacciones cinasa se llevan a cabo preparando una mezcla de reacción que contiene cinasa, inhibidor (DMSO al 2 %, concentración final) tampón (HEPES 25 mM), pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, y fosfatidilinositol recién sometido a ultrasonido (100 µg/ml). Las reacciones se inician mediante la adición de ATP que contiene 10 µCi de γ -32P-ATP a una concentración final de 10 o 100 µM y se dejan proseguir durante 5 minutos a temperatura ambiente. Para el análisis de CCF, las reacciones se terminan después mediante la adición de 105 µl de HCl 1N seguida de 160 µl de $CHCl_3$ MeOH (1:1). La mezcla bifásica se agita con formación de vórtice, se centrifuga brevemente, y la fase orgánica se transfiere a un tubo nuevo usando una punta de pipeta para cargar geles prerrecubierta con $CHCl_3$. Este extracto se aplica de forma puntual sobre placas de CCF y se revela durante 4 horas en una solución de n-propanol:n-propanol:ácido acético 1M 65:35. Después, las placas de CCF se secan, se exponen a una pantalla de un generador de imágenes por fósforo (Storm, Amersham), y se cuantifican. Para cada compuesto, la actividad cinasa se mide a 10-12 concentraciones de inhibidor que representan diluciones al doble desde la concentración analizada más alta (típicamente, 200 µM). Para los compuestos que presentan actividad significativa, las determinaciones de la CI_{50} se repiten de dos a cuatro veces, y el valor comunicado es el promedio de estas mediciones independientes.

Se disponen de otros kits o sistemas comerciales para analizar las actividades PI3K. Los kits o sistemas disponibles comercialmente pueden usarse para explorar los inhibidores y/o agonistas de PI3K incluyendo, pero sin limitarse a, PI3-cinasa α , β , δ , y γ . Un sistema de ejemplo es el ensayo de PI3-cinasa (humana) HTRF™ de Upstate. El ensayo puede llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos sugeridos por el fabricante. Brevemente, el ensayo es un ensayo FRET resuelto en el tiempo que determina de forma indirecta producto PIP3 formado por la actividad de una PI3K en una placa de microtitulación (por ejemplo, una placa de microtitulación de 384 pocillos). El volumen total de reacción es aproximadamente de fue de 20 µl por pocillo. En la primera etapa, cada pocillo recibe 2 µl de compuesto de ensayo en dimetilformamida al 20 % lo que da como resultado una concentración final de DMSO del 2 %. A continuación, se añaden aproximadamente 14,5 µl de una mezcla de cinasa/PIP2 (diluida en tampón de reacción IX) por pocillo para una concentración final de 0,25-0,3 µg/ml de cinasa y 10 µM de PIP2. La placa se sella y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. Para comenzar la reacción, se añaden aproximadamente 3,5 µl de ATP (diluido en tampón de reacción IX) por pocillo para una concentración final de 10 µM ATP. La placa se sella y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se frena añadiendo 5 µl de solución de frenado por pocillo y después 5 µl por pocillo de mezcla de detección. La placa se sella, se incuba durante 1 h a temperatura ambiente, y después se lee en un lector de placas adecuado. Los datos se analizan y las CI_{50} se generan usando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 49: Ensayos de expresión e inhibición de Abl

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa Abl pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse por triplicado contra Abl recombinante de longitud completa o Abl (T3151) (Upstate) en un ensayo que

contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, ATP 200 μM (2,5 μCi de γ-32P-ATP), y 0,5 mg/ml de BSA. El péptido sustrato Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usa como fosfoceptor (200 μM). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre láminas de nitrocelulosa, las cuales se lavan con ácido fosfórico al 0,5 % (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad transferida se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 50: Ensayos de expresión e inhibición de Hck

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa Hck pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse por triplicado contra Hck recombinante de longitud completa en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, ATP 200 μM (2,5 μCi de γ-32P-ATP), y 0,5 mg/ml de BSA. El péptido sustrato de la familia Src optimizado EIYGEFKKK se usa como fosfoceptor (200 μM). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre láminas de nitrocelulosa, las cuales se lavan con ácido fosfórico al 0,5 % (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad transferida se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 51: Ensayos de expresión e inhibición del receptor de insulina (IR)

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa del receptor de IR pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse por triplicado contra el dominio cinasa del receptor recombinante de insulina (Upstate) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, MgCl₂ 10 mM, ATP 200 μM (2,5 μCi de γ-32P-ATP), y 0,5 mg/ml de BSA. Como sustrato se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/ml). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre nitrocelulosa, la cual se lava con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad transferida se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 52: Ensayos de expresión e inhibición de Src

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa Src pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse por triplicado contra Src recombinante de longitud completa o Src (T3381) (Upstate) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, ATP 200 μM (2,5 μCi de γ-32P-ATP), y 0,5 mg/ml de BSA. El péptido sustrato de la familia Src optimizado EIYGEFKKK se usa como fosfoceptor (200 μM). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre láminas de nitrocelulosa, las cuales se lavan con ácido fosfórico al 0,5 % (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad transferida se cuantificó mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 53: Ensayos de expresión e inhibición de ADN-PK (DNAK, de DNA-PK)

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa DNAK pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. El ADN-PK puede adquirirse de Promega y analizarse usando el sistema DNA-PK Assay (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 54: Ensayos de expresión e inhibición de mTOR

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra mTOR pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra mTOR recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, 2,5 mM, Tween al 0,01%, ATP 10 μM (2,5 μCi de γ-32P-ATP), y 3 μg/ml de BSA. Como sustrato se usa PHAS-1/4EBP1 recombinante de rata (Calbiochem; 2 mg/ml). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre nitrocelulosa, la cual se lava con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Se dispone de otros kits o sistemas comerciales para analizar la actividad de mTOR. Por ejemplo, se puede usar en ensayo LanthaScreen™ Kinase de Invitrogen para analizar los inhibidores de mTOR que se desvelan en el presente documento. Este ensayo es una plataforma FRET resuelta en el tiempo que determina la fosforilación por de 4EBP1 marcado con GFP por la cinasa mTOR. La reacción cinasa se lleva a cabo en una placa de microtitulación transparente de 384 pocillos. El volumen total de reacción es de 20 μl por pocillo y la composición del tampón de reacción es HEPES 50 mM, pH 7,5, Polisorbato 20 al 0,01% EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, y DTT 2 mM. En la primera

etapa, cada pocillo recibe 2 μ l de compuesto de ensayo en dimetilformamida al 20 % lo que da como resultado una concentración final de DMSO del 2 %. A continuación, se añaden aproximadamente 8 μ l de mTOR diluidos en tampón de reacción por pocillo para una concentración final de 60 ng/ml. Para comenzar la reacción, se añaden aproximadamente 10 μ l de una mezcla de ATP/GFP-4EBP1 (diluida en tampón de reacción) por pocillo para una concentración final de 10 μ M de ATP y 0,5 μ M de GFP-4EBP1. La placa se sella y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se frena añadiendo 10 μ l por pocillo de una mezcla de anticuerpo Tb-anti-pT46 4EBP1/EDTA (diluido en tampón TR-FRET) para una concentración final de 1,3 nM de anticuerpo y 6,7 mM de EDTA. La placa se sella, se incuba durante 1 h a temperatura ambiente, y después se lee en un lector de placas ajustado para LanthaScreen™ TR-FRET. Los datos se analizan y las CI_{50} se generan usando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 55: Ensayos de expresión e inhibición del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra el receptor de VEGF pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra el dominio cinasa del receptor KDR recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, BME al 0,1 %, ATP 10 μ M (2,5 μ Ci de γ -32P-ATP), y 3 μ g/ml de BSA. Como sustrato se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/ml). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre nitrocelulosa, la cual se lava con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 56: Ensayos de expresión e inhibición del receptor B4 de efrina (EphB4)

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra EphB4 pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra el dominio cinasa del receptor B4 de efrina recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, BME al 0,1 %, ATP 10 μ M (2,5 μ Ci de γ -32P-ATP), y 3 μ g/ml de BSA. Como sustrato se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/ml). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre nitrocelulosa, la cual se lava con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 57: Ensayos de expresión e inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa EGFR pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra el dominio cinasa del receptor de EGF recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, BME al 0,1 %, ATP 10 μ M (2,5 μ Ci de γ -32P-ATP), y 3 μ g/ml de BSA. Como sustrato se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/ml). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre nitrocelulosa, la cual se lava con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 58: Ensayos de expresión e inhibición de KIT

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa KIT pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra el dominio cinasa de KIT recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, $MnCl_2$ 10 mM, ATP 10 μ M (2,5 μ Ci de γ -32P-ATP), y 3 μ g/ml de BSA. Como sustrato se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/ml). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre nitrocelulosa, la cual se lava con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 59: Ensayos de expresión e inhibición de RET

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa RET pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra el dominio cinasa de RET recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2,5 mM, ATP 10 μ M (2,5 μ Ci de γ -32P-ATP), y 3 μ g/ml de BSA. El péptido sustrato Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usa como fosfoaceptor (200 μ M). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre láminas de nitrocelulosa, las cuales se lavan con ácido fosfórico al 0,5 % (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 60: Ensayos de expresión e inhibición del receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGFR)

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa PDGFR pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra el dominio cinasa del receptor de PDG recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, ATP 2,5 μM (2,5 μCi de γ-32P-ATP), y 3 μg/ml de BSA. El péptido sustrato Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usa como fosfoaceptor (200 μM). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre láminas de nitrocelulosa, las cuales se lavan con ácido fosfórico al 0,5 % (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 61: Ensayos de expresión e inhibición de tirosina-cinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3)

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa FLT-3 pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra el dominio cinasa de FLT-3 recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, DTT 2,5 mM, ATP 10 μM (2,5 μCi de γ-32P-ATP), y 3 μg/ml de BSA. El péptido sustrato Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usa como fosfoaceptor (200 μM). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre láminas de fosfofocelulosa, las cuales se lavan con ácido fosfórico al 0,5 % (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 62: Ensayos de expresión e inhibición del receptor TEK de tirosina cinasa (TIE2)

La reactividad cruzada o la falta de la misma de uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento contra la cinasa TIE2 pueden determinarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o de los métodos que se desvelan más adelante. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse contra el dominio cinasa de TIE2 recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, MgCl₂ 10 mM, ATP 10 μM (2,5 μCi de γ-32P-ATP), y 3 μg/ml de BSA. Como sustrato se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/ml). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre nitrocelulosa, la cual se lava con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante generación de imágenes con fósforo.

Ejemplo 63: Ensayo de activación y proliferación de linfocitos B

La capacidad de uno o más compuestos de interés de inhibir la activación y proliferación de los linfocitos B se determina de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se establece un ensayo de proliferación celular *in vitro* que determina la actividad metabólica de las células vivas. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando reducción de Alamar Blue. Se purifican linfocitos B esplénicos de Balb/c sobre un gradiente de Ficoll-Paque™ PLUS mediante separación celular magnética usando un *kit* de aislamiento celular MACS B cell Isolation Kit (Miltenyi). Las células se siembran en 90 μl a 50.000 células/pocillo en medio de linfocitos B (RPMI + SBF al 10% + Penn/Strep + BME 50 μM + HEPES 5 mM). Se diluye un compuesto desvelado en el presente documento en medio de linfocitos B y se añade en un volumen de 10 μl. Las placas se incuban durante 30 min a 37 °C y CO₂ al 5 % (concentración final de DMSO del 2 %). Después se añaden 50 μl de un cóctel de estimulación de linfocitos B que contiene, bien 10 μg/ml LPS o bien 5 μg/ml de F(αβ')₂ de IgM de burro antirratón más 2 ng/ml de IL4 recombinante de ratón en medio de linfocitos B. Las placas se incuban durante 72 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Se añade un volumen de 15 μl de reactivo Alamar Blue a cada pocillo y las placas se incuban durante 5 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. La fluorescencia del Alamar Blue se lee a 560Ex/590Em, y los valores de CI₅₀ y CE₅₀ se calculan usando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 64: Ensayo de proliferación de línea celular de tumor

La capacidad de uno o más compuestos de interés de inhibir la proliferación de una línea celular de tumor puede determinarse de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede realizarse un ensayo de proliferación celular *in vitro* para determinar la actividad metabólica de las células vivas. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando reducción de Alamar Blue. Las líneas celulares humanas de tumor se obtienen de ATCC (por ejemplo, MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3), se cultivan hasta confluencia en matraces T75, se tripsinizan con tripsina al 0,25 %, se lavan una vez con medio de células de tumor (DMEM + SBF al 10%), y se siembran en 90 μl a 5.000 células/pocillo en medio de células de tumor. Se diluye un compuesto desvelado en el presente documento en medio de células de tumor y se añade en un volumen de 10 μl. Las placas se incuban durante 72 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Se añade un volumen de 10 μl de reactivo Alamar Blue a cada pocillo y las placas se incuban durante 3 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. La fluorescencia del Alamar Blue se lee a 560Ex/590Em, y los valores de CI₅₀ y CE₅₀ se calculan usando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 65: Actividad antitumoral *in vivo*

Los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse en un panel de modelos de tumor humanos y murinos.

Modelos de tumor resistentes a Paclitaxel**1. Modelo de carcinoma ovárico procedente de clínica**

Este modelo de tumor se establece a partir de una biopsia tumoral de una paciente con cáncer de ovario. Se toma la biopsia tumoral de la paciente. Los compuestos descritos en el presente documento se administran a ratones desnudos que portan los tumores manipulados usando una pauta de cada 2 días x 5.

2. Xenoinjerto de carcinoma ovárico humano A2780Tax (tubulina mutada).

A2780Tax es un modelo de carcinoma ovárico resistente a paclitaxel. Procede de la línea parental sensible A2780 mediante coincubación de las células con paclitaxel y verapamilo, un agente reversor de MDR. Se ha demostrado que su mecanismo de resistencia no está relacionado con MDR y se atribuye a una mutación en el gen que codifica la proteína beta-tubulina. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a ratones que portan los tumores manipulados con una pauta de cada 2 días x 5.

3. Xenoinjerto de carcinoma de colon humano HCT116/VM46 (multifarmacorresistente).

HCT116/VM46 es un carcinoma de colon multifarmacorresistente (MDR, de *Multi-Drug Resistant*) desarrollado a partir de la línea parental sensible HCT116. *In vivo*, cultivado en ratones desnudos, HCT116/VM46 ha mostrado de forma sistemática alta resistencia a paclitaxel. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a ratones que portan los tumores manipulados con una pauta de cada 2 días x 5.

4. Modelo de sarcoma murino M5076

M5076 es un fibrosarcoma de ratón que es resistente de forma inherente a paclitaxel *in vivo*. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a ratones que portan los tumores manipulados con una pauta de cada 2 días x 5.

Uno o más compuestos tal como se desvela en el presente documento pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos *in vivo* en los xenoinjertos de carcinoma de colon humano multifarmacorresistente HCT/VM46 o cualquier otro modelo conocido en la técnica incluyendo los descritos en el presente documento.

Ejemplo 66: Ensayo de estabilidad microsomal

La estabilidad de uno o más compuestos se determina de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, la estabilidad de uno o más compuestos se determina mediante un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, se establece un ensayo *in vitro* de estabilidad microsomal que determina la estabilidad de uno o más compuestos de interés cuando reaccionan con microsomas del hígado de ratón, rata o humanos. La reacción microsomal con los compuestos se realiza en un tubo Eppendorf de 1,5 ml. Cada tubo contiene 0,1 µl de NADPH de 10,0 mg/ml; 75 µl de microsoma de hígado de ratón, rata o humano de 20,0 mg/ml; 0,4 µl de tampón fosfato 0,2 M, y 425 µl de H₂O. El tubo del control negativo (sin NADPH) contiene 75 µl de microsoma de hígado de ratón, rata o humano de 20,0 mg/ml; 0,4 µl de tampón fosfato 0,2 M, y 525 µl de H₂O. La reacción se inicia añadiendo 1,0 µl del compuesto ensayado a 10 mM. Los tubos de reacción se incuban a 37 °C. Se recogen 100 µl de muestra en un tubo Eppendorf nuevo que contiene 300 µl de metanol frío a los 0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos de la reacción. Las muestras se centrifugan a 15.000 rpm para eliminar las proteínas. El sobrenadante de las células centrifugadas se transfiere a un tubo nuevo. La concentración de compuesto estable tras la reacción con el microsoma en el sobrenadante se determina mediante cromatografía líquida/ espectrometría de masas (CL/EM).

Ejemplo 67: Ensayo de estabilidad en plasma

La estabilidad de uno o más compuestos en el plasma se determina de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 10: 1019-1026. El siguiente procedimiento es un ensayo de HPLC-EM/EM usando plasma humano; también están disponibles otras especies incluyendo mono, perro, rata, y ratón. El plasma humano heparinizado congelado se descongela en un baño de agua fría y se centrifuga durante 10 minutos a 2000 rpm a 4 °C antes de su uso. Se añade un compuesto de interés de una solución de reserva 400 µM a un alícuota precalentado para dar un volumen de ensayo final de 400 µl (u 800 µl para la determinación de la semivida), que contiene compuesto del ensayo a 5 µM y DMSO al 5 %. Las reacciones se incuban con agitación durante 0 minutos y 60 minutos a 37 °C, o durante 0, 15, 30, 45 y 60 minutos a 37 °C para la determinación de la semivida. Las reacciones se frenan transfiriendo 50 µl de la mezcla de incubación a 200 µl de acetonitrilo enfriado en hielo y mezclado mediante agitación durante 5 minutos. Las muestras se centrifugan a 6000 g

durante 15 minutos a 4 °C y se retiran 120 µl de sobrenadante en tubos limpios. Las muestras se evaporan después hasta la deshidratación y se envían para su análisis mediante HPLC-EM/EM.

En una realización, uno o más compuestos de control o referencia (5 µM) se analizan de forma simultánea con los compuestos de análisis: un compuesto, propoxicaína, con baja estabilidad en plasma, y otro compuesto, propantelina, con estabilidad intermedia en plasma.

Las muestras se reconstituyen en acetonitrilo/metanol/agua ((1/1/2, v/v/v) y se analizan por medio de HPLC FI-EM/EM usando monitorización selectiva de reacción (SRM, de *selected reaction monitoring*). Las condiciones del HPLC consisten en una bomba binaria de CL con automuestreador, una columna Mixed-Mode C12, 2 x 20 mm, y un programa de gradiente. Las áreas de los picos correspondientes a los analitos se registran mediante HPLC-EM/EM. La proporción de compuesto original restante después de 60 minutos con relación a la cantidad restante a tiempo cero, expresada como porcentaje, se publica como estabilidad en plasma. En caso de determinación de la semivida, la semivida se estima a partir de la pendiente del rango lineal inicial de la curva logarítmica de compuesto restante (%) frente al tiempo, asumiendo una cinética de primer orden.

Ejemplo 68: Estabilidad química

La estabilidad química de uno o más compuestos se determina de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Lo siguiente detalla un procedimiento de ejemplo para verificar la estabilidad química de un compuesto de interés. El tampón usado por defecto para el ensayo de estabilidad química es suero salino tamponado con fosfato (PBS) a pH 7,4; pueden usarse otros tampones adecuados. Se añade un compuesto de interés de una solución de reserva 100 µM a un alícuota de PBS (por duplicado) para dar un volumen de ensayo final de 400 µl, que contiene compuesto del ensayo a 5 µM y DMSO al 1 % (para la determinación de la semivida se prepara un volumen total de muestra de 700 µl). Las reacciones se incuban con agitación durante 24 horas a 37 °C; para la determinación de la semivida las muestras se incuban durante 0, 2, 4, 6, y 24 horas. Las reacciones se frenan añadiendo inmediatamente 100 µl de la mezcla de incubación a 100 µl de acetonitrilo y agitando con formación de vórtice durante 5 minutos. Las muestras se almacenan después a -20 °C hasta su análisis mediante HPLC-EM/EM. Cuando se desee, se analiza de forma simultánea un compuesto de control o un compuesto de referencia tal como cloramucilo (5 µM) con un compuesto objeto de interés, ya que este compuesto se hidroliza en gran medida durante el transcurso de 24 horas. Las muestras se analizan por medio de HPLC FI-EM/EM usando monitorización selectiva de reacción (SRM). Las condiciones del HPLC consisten en una bomba binaria de CL con automuestreador, una columna Mixed-Mode C12, 2 x 20 mm, y un programa de gradiente. Las áreas de los picos correspondientes a los analitos se registran mediante HPLC-EM/EM. La proporción de compuesto original restante después de 24 horas con relación a la cantidad restante a tiempo cero, expresada como porcentaje, se publica como estabilidad química. En caso de determinación de la semivida, la semivida se estima a partir de la pendiente del rango lineal inicial de la curva logarítmica de compuesto restante (%) frente al tiempo, asumiendo una cinética de primer orden.

Ejemplo 69: Ensayo de cinasa Akt

Células que comprenden componentes de la vía Akt/mTOR, incluyendo, pero sin limitarse a mioblastos L6, linfocitos B de LLA, linfocitos B linfocitos T, células de leucemia, células de médula ósea, células transducidas con p190, células positivas para el cromosoma Filadelfia (Ph+), y fibroblastos embrionarios de ratón, se cultivan de forma típica en medio de cultivo celular tal como DMEM complementado con suero bovino fetal y/o antibióticos, y se cultivan hasta confluencia.

A fin de comparar el efecto de uno o más compuestos desvelados en el presente documento sobre la activación de Akt, dichas células se privaron de suero durante toda la noche y se incubaron con uno o más compuestos desvelados en el presente documento o con alrededor de 1 % de DMSO durante aproximadamente 1 minuto hasta alrededor de 1 hora antes de la estimulación con insulina (por ejemplo, 100 nM) durante alrededor de 1 minuto hasta alrededor de 1 hora. Las células se lisan mediante raspado en tampón de lisis enfriado en hielo que contiene detergentes tales como dodecilsulfato e inhibidores de proteasa (por ejemplo, PMSF). Tras poner en contacto las células con el tampón de lisis, la solución se somete brevemente a ultrasonido, se aclara mediante centrifugación, se resuelve mediante SDS-PAGE, se transfiere a nitrocelulosa o PVDF y se somete a inmunotransferencia usando anticuerpos frente a fosfo-Akt S473, fosfo-Akt T308, Akt), y β-actina (Cell Signaling Technologies).

Los resultados demuestran que uno o más compuestos de la presente divulgación inhiben la fosforilación de Akt en S473 estimulada por insulina. De forma alternativa, algunos compuestos desvelados en el presente documento inhiben además la fosforilación de Akt estimulada por insulina en T308. Dicha clase de compuestos puede inhibir a Akt de forma más eficaz que rapamicina y puede ser indicativa de inhibidores de mTORC2 o inhibidores de las cinasas iniciales tales como PI3K o Akt.

Ejemplo 70: Señalización de cinasa en sangre

La señalización PI3K/ Akt /mTOR se mide en células sanguíneas usando el método Phosphoflow (*Methods Enzymol.* (2007) 434:131-54). Este método es, por naturaleza, un ensayo en una sola célula, de modo que puede detectarse heterogeneidad celular más que promedios de población. Esto permite la distinción concurrente de estados de

señalización en diferentes poblaciones definidas por otros marcadores. Phosphoflow también es altamente cuantitativo. Para analizar los efectos de uno o más compuestos desvelados en el presente documento, se estimulan esplenocitos no fraccionados o células mononucleares de sangre periférico con anti CD3 para iniciar la señalización del receptor de linfocitos T. Después, las células se fijan y se tiñen para detectar marcadores de superficie y fosfoproteínas intracelulares. Los inhibidores desvelados en el presente documento inhiben la fosforilación de Akt-S473 y S6 mediada por anti CD3, mientras que rapamicina inhibe la fosforilación de S6 y potencia la fosforilación de Akt en las condiciones analizadas.

De forma similar, se incuban alícuotas de sangre total durante 15 minutos con vehículo (por ejemplo, DMSO al 0,1 %) o inhibidores de cinasa a diversas concentraciones, antes de la adición de estímulos para reticular el receptor de linfocitos T (TCR, de *T cell receptor*) (anti CD3 con anticuerpo secundario) o el receptor de linfocitos B (BCR, de *B cell receptor*) usando anticuerpo anti cadena ligera kappa (fragmentos Fab'2). Después de aproximadamente 5 y 15 minutos, las muestras se fijan (por ejemplo, con paraformaldehído frío al 4%) y se usan para el Phosphoflow. Se usa tinción de superficie para distinguir los linfocitos T y B usando anticuerpos dirigidos contra marcadores de la superficie celular que se conocen en la técnica. El nivel de fosforilación de los sustratos de cinasas tales como Akt y S6 se determina después mediante incubación de las células fijadas con anticuerpos marcados específicos para las isoformas fosforiladas de estas proteínas. La población de células se analiza después mediante citometría de flujo.

Ejemplo 71: Ensayo de formación de colonias

Se siembran células murinas de médula ósea recién transformadas con un retrovirus p190 BCR-Abl (denominadas en el presente documento como células transducidas con p190) en presencia de diversas concentraciones de fármaco en medio M3630 metilcelulosa durante alrededor de 7 días con IL-7 humana recombinante en alrededor de 30 % de suero, y se cuenta en número de colonias formadas mediante examen visual al microscopio.

De forma alternativa, se obtienen células mononucleares humanas de sangre periférica a partir de pacientes positivos y negativos para el cromosoma Filadelfia (Ph+) y (Ph-) en el momento del diagnóstico inicial o la recaída. Se aíslan células vivas y se complementan con progenitores CD19+ y CD34+ de células B. Tras cultivo líquido toda la noche, las células se siembran en Methocult GF+ H4435, Stem Cell Technologies) complementado con citocinas (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ligando de Flt3, y eritropoyetina) y diversas concentraciones de agentes quimioterápicos conocidos en combinación con cualquiera de los compuestos de la presente divulgación. Las colonias se cuentan mediante microscopía 12-14 días más tarde. Este método puede usarse para analizar la evidencia de actividad aditiva o sinérgica.

Ejemplo 72: Efecto *in vivo* de los inhibidores de cinasa sobre las células leucémicas

Se irradia de forma letal a partir de una fuente y a ratones hembra receptoras en dos dosis separadas por alrededor de 4 h, aproximadamente con 5Gy cada una. Alrededor de 1 h después de la segunda dosis de radiación, se inyecta a los ratones por vía intravenosa alrededor de 1×10^6 células leucémicas (por ejemplo, células humanas o murinas Ph+, o células de médula ósea transducidas con p190). Estas células se administran junto con una dosis radioprotectora de alrededor de 5×10^6 células de médula ósea normales de un ratón donante de 3-5 semanas de edad. Los receptores reciben antibióticos en el agua y se controlan a diario. Se eutanasia a ratones que se ponen enfermos después de alrededor de 14 días y los órganos linfoides se recogen para su análisis. El tratamiento inhibidor de cinasa comienza alrededor de 10 días después de la inyección con células leucémicas y continúa a diario hasta que los ratones se ponen enfermos o hasta un máximo de aproximadamente 15 días postrasplante. Los inhibidores se administran mediante sonda oral.

Se recogen células de sangre periférica aproximadamente en el día 10 (pretratamiento) y en la eutanasia (postratamiento), se ponen en contacto con anticuerpos anti hCD4 y se cuentan mediante citometría de flujo. Este método puede usarse para demostrar que el efecto sinérgico de uno o más compuestos desvelados en el presente documento en combinación con agentes quimioterápicos conocidos puede reducir los recuentos de células leucémicas en sangre en comparación con el tratamiento con agentes quimioterápicos conocidos (por ejemplo, Gleevec) solos o en las condiciones analizadas.

Ejemplo 73: Tratamiento de ratones del modelo de enfermedad de lupus

Los ratones que carecen del receptor inhibitorio FcγRIIb que se opone a la señalización PI3K en los linfocitos B desarrollan lupus con alta penetrancia. Los ratones nuligénicos para FcγRIIb (R2KO, Jackson Labs) se consideran un modelo válido de la enfermedad humana, ya que algunos pacientes con lupus muestran una expresión o función reducida de FcγRIIb (S. Bolland y J.V. Ravtech 2000. *Immunity* 12:277- 285).

Los ratones R2KO desarrollan una enfermedad similar al lupus con anticuerpos antinucleares, glomerulonefritis y proteinuria dentro de alrededor de los 4-6 meses de edad. Para estos experimentos, el análogo de rapamicina RAD001 (disponible de LC Laboratories) se usa como compuesto de referencia, y se administra por vía oral. Se ha demostrado que este compuesto mejora los síntomas de lupus en el modelo B6.Sle3z (T. Wu et al. *J. Clin Invest.* 117:2186-2196).

Se trata a ratones de un modelo animal de la enfermedad de lupus, tales como R2KO, BXSB o MLR/lpr a alrededor de los dos meses de edad, aproximadamente durante alrededor de dos meses. Los ratones reciben dosis de: vehículo, RAD001 de alrededor de 10 mg/kg, o de compuestos desvelados en el presente documento de aproximadamente 1 mg/kg hasta alrededor de 500 mg/kg. Se obtienen muestras de sangre y orina aproximadamente a lo largo del periodo de análisis, y se determinan los anticuerpos antinucleares (en diluciones de suero) o la concentración de proteína (en orina). También se determinan en el suero anticuerpos anti ADNmc y anti ADNdc mediante ELISA. Los animales se eutanasian en el día 60 y los tejidos se recogen para determinar el peso del bazo y la enfermedad renal. La glomerulonefritis se evalúa en secciones de tejido teñidas con H&E. Se estudian otros animales durante alrededor de dos meses después de la finalización del tratamiento, usando los mismos criterios de valoración.

Puede emplearse este modelo técnico establecido para demostrar que los inhibidores de cinasa desvelados en el presente documento pueden suprimir o retrasar el comienzo de los síntomas de lupus en los ratones del modelo de enfermedad de lupus.

15 **Ejemplo 74: Ensayo murino de trasplante de médula ósea**

Se irradia de forma letal a partir de una fuente y a ratones hembra receptoras. Alrededor de 1 h después de la segunda dosis de radiación, se inyecta a los ratones alrededor de 1×10^6 células leucémicas de pase temprano de cultivos transducidos con p190 (por ejemplo, tal como se describe en *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Aug;161(1):51-6). Estas células se administran junto con una dosis radioprotectora de alrededor de 5×10^6 células de médula ósea normales de un ratón donante de 3-5 semanas de edad. Los receptores reciben antibióticos en el agua y se controlan a diario. Se eutanasia a ratones que se ponen enfermos después de alrededor de 14 días y los órganos linfoides se recogen para citometría de flujo y/o enriquecimiento magnético. El tratamiento comienza aproximadamente en el día 10 y continúa a diario hasta que los ratones se ponen enfermos, o después de un máximo de alrededor de 35 días postrasplante. Los fármacos se administran mediante sonda oral (VO). En un experimento piloto se identifica una dosis de quimioterápico que no es curativa pero retrasa el comienzo de la leucemia alrededor de una semana o menos; los controles se tratan con vehículo o se tratan con agente quimioterápico, que previamente se ha demostrado que retrasa pero no cura la leucemogénesis en este modelo (por ejemplo, imatinib a alrededor de 70 mg/kg dos veces al día). Para la primera fase se usan células p190 que expresan eGFP, y el análisis *postmortem* se limita a la enumeración del porcentaje de células leucémicas en la médula ósea, el hígado y el ganglio linfático (GL) mediante citometría de flujo. En la segunda fase, se usan células p190 que expresan una forma sin cola de CD4 y el análisis *postmortem* incluye la clasificación magnética de células hCD4+ del bazo seguida de análisis mediante inmunotransferencia de los criterios de valoración clave de la señalización: p Akt-T308 y S473; pS6 y p4EBP-I. Como controles para la detección por inmunotransferencia, las células clasificadas se incuban en presencia o ausencia de inhibidores de cinasa de los inhibidores de la presente divulgación antes de la lisis. De forma opcional, se usa "Phosphoflow" para detectar p Akt -S473 y pS6-S235/236 en células hCD4 seleccionadas sin clasificación previa. Estos estudios de señalización son particularmente útiles si, por ejemplo, los ratones tratados con fármaco no han desarrollado leucemia clínica en el punto temporal del día 35. Se generan curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se efectúa el análisis estadístico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los resultados de las células p190 se analizan por separado así como de forma acumulada.

Se obtienen muestras de sangre periférica (100-200µl) semanalmente de todos los ratones, empezando en el día 10 inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Se usa plasma para determinar las concentraciones de fármaco, y se analizan en las células marcadores de leucemia (eGFP o hCD4) y biomarcadores de señalización tal como se ha descrito.

Este experimento general conocido en la técnica puede usarse para demostrar que pueden usarse dosis terapéuticas de los compuestos desvelados en el presente documento para inhibir la proliferación de las células leucémicas.

50 **Ejemplo 75: Cultivo celular de células epiteliales de origen ocular**

Las células epiteliales oculares se obtienen dentro de los 5 días *postmortem* a partir de córneas conservadas en condiciones de almacenamiento en frío en Optisol (Bausch and Lomb, Irvine, CA) o a partir de biopsia corneal de donantes vivos. El tejido se lava con suero salino tamponado con fosfato y se incuba en dispa II (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) a 37°C durante 30 minutos, y la superficie epitelial se raspa suavemente para separar el epitelio del estroma subyacente. El epitelio separado se incuba después y se pipetea en tripsina-ácido etilendiaminotetraacético para obtener una suspensión de células individuales. La tripsina se neutraliza después con medio de cultivo de epitelio corneal. El medio de cultivo de epitelio corneal está compuesto de medio de Eagle modificado por Dulbecco: medios F12 basales en una proporción 2:1 que contienen suero bovino fetal irradiado al 10 %, 0,4 µg/ml de hidrocortisona, toxina colérica 0,1 nanomolar, 5 µg/ml de insulina humana recombinante, y 10 ng/ml de factor de crecimiento epidérmico, y los antimicrobianos penicilina (100 UI/ml), estreptomycin (100 µg/ml), y anfotericina B (0,25 µg/ml). Las células se mantienen mediante subcultivo en una proporción de 1:4 después de alcanzar un 80 % de confluencia. En las células epiteliales oculares se explora la proliferación o la toxicidad poniendo en contacto un compuesto de análisis con las células y ensayando la viabilidad mediante el uso del ensayo MTT disponible comercialmente (Promega).

Ejemplo 76: Cultivo celular de células endoteliales de origen ocular

5 Todos los tejidos se mantienen a 4°C en medio de almacenamiento (Optisol; Chiron Vision, Irvine, CA) durante menos de 10 días antes del estudio. El tejido se lava tres veces con DMEM que contiene 50 mg/ml de gentamicina y 1,25 mg/ml de anfotericina B. La córnea central se retira mediante un trépano de 8 mm de diámetro. Posteriormente, las células endoteliales de la membrana y la córnea de Descemet se separan de la superficie posterior del tejido periférico corneoesclerótico bajo un microscopio de disección y se digieren a 37 °C durante 1,5 a 16 horas con 2 mg/ml de colagenasa A en medio epitelial hormonal complementado (SHEM, de *supplemented hormonal epithelial medium*), que está compuesto de un volumen equivalente de DMEM tamponado con HEPES y F12 de Ham, complementado con SBF al 5 %, dimetilsulfóxido al 0,5 %, 2 ng/ml de EGF de ratón, 5 µg/ml de insulina, 5 µg/ml de transferrina, 5 ng/ml de selenio, y 0,5 µg/ml de hidrocortisona, toxina colérica 1 nM, 50 µg/ml de gentamicina, y 1,25 µg/ml de anfotericina B. Tras la digestión, las HCEC (*human corneal epithelial cells*, células epiteliales de córnea humana) forman agregados, que se recogen mediante centrifugación a 2000 rpm durante 3 minutos para eliminar la solución de digestión. Como control, las tiras de membrana de Descemet también se digieren en 10 mg/ml de dispasa II en SHEM y tripsina/EDTA hasta 3 horas.

20 Conservación de los agregados de HCEC aislados: Los agregados de HCEC resultantes se conservan en KSFM con complemento completo (medio de almacenamiento 1), DMEM/F12 con complementos de KSFM (medio de almacenamiento 2), o DMEM/F12 con complementos de SHEM (medio de almacenamiento 3), todos estos medios están libres de suero, una de las principales diferencias entre ellos es la concentración de calcio, que es 0,09 mM en el medio de almacenamiento 1, pero es 1,05 mM en los medios de almacenamiento 2 y 3. Los agregados de HCEC se almacenan en un incubador de cultivo de tejidos a 37 °C hasta 3 semanas. Se determina la viabilidad celular (ensayo Live and Dead; Invitrogen) y también se evalúan subcultivándolos en SHEM.

25 Conservación de los agregados de HCEC aislados: Los agregados de HCEC resultantes, bien inmediatamente tras la digestión, o bien tras un periodo de conservación en un medio de almacenamiento, se cultivan después en SHEM con o sin factores de crecimiento adicionales, tales como 40 ng/ml de bFGF, 0,1 ng/ml de BPE, y 20 mg/ml de NGF en una placa de plástico a 37 °C y CO₂ al 5 %. Los medios se cambian cada 2 o 3 días. Algunos agregados de HCEC se pretratan con tripsina/EDTA a 37 °C durante 10 minutos para disociar las células endoteliales antes del cultivo mencionado anteriormente.

35 Inmunotinción: Los agregados de HCEC se incluyen en OCT y se someten a criosección. Las criosecciones de 4 µm se secan al aire a temperatura ambiente (TA) durante 30 minutos, y se fijan en acetona fría durante 10 minutos a -20 °C. Las secciones usadas para inmunotinción se rehidratan en PBS, y se incuban en Triton X-100 al 0,2 % durante 10 minutos. Después de tres lavados con PBS durante 5 minutos cada uno y preincubación con BSA al 2 % para bloquear la tinción no específica, las secciones se incuban con anticuerpos antilaminina 5, colágeno de tipo IV, perlecán, ZO-1, y conexina 43 (todos a 1:100) durante 1 hora. Después de tres lavados con PBS durante 15 minutos, las secciones se incuban con un anticuerpo secundario conjugado con FITC (IgG de cabra anticonejo o antirratón) durante 45 minutos. Después de tres lavados adicionales con PBS, cada uno durante 10 minutos, se contratiñen con yoduro de propidio (1:1000) o Hoechst 33342 (10 µg/ml), después se montan con una solución antidecolorante y se analizan con un microscopio de fluorescencia. Las HCEC cultivadas en placas de 24 pocillos o en portaobjetos de cámaras se fijan en paraformaldehído al 4 % durante 15 minutos a TA y se tiñen con anticuerpos anti ZO1 y conexina 43 como se acaba de describir. Para la tinción inmunohistoquímica de Ki67, la actividad antiperoxidasa endógena se bloquea mediante peróxido de hidrógeno al 0,6 % durante 10 minutos. La tinción no específica se bloquea mediante suero normal de cabra al 1 % durante 30 minutos. Las células se incuban después con anticuerpo anti Ki67 (1:100) durante 1 hora. Después de tres lavados con PBS durante 15 minutos, las células se incuban con IgG de conejo antirratón biotinilada (1:100) durante 30 minutos, seguido de incubación con reactivo ABC durante 30 minutos. El producto de la reacción se revela con DAB durante 5 minutos y se examina mediante microscopía óptica.

50 Ensayos de viabilidad celular y TUNEL: Los ensayos de viabilidad celular y de marcaje del extremo libre de ADN unido a FITC por dUTP mediado por transferasa terminal (TUNEL, de *terminal transferase-mediated dUTP nick end-labeling*) se hacen para determinar células apoptóticas y vivas, respectivamente. Los agregados de HCEC se incuban con reactivos de ensayo de viabilidad durante 15 minutos a TA. Las células vivas se distinguen por tinción del citoplasma celular con fluorescencia verde, y las células muertas se tiñen con fluorescencia roja en los núcleos. El ensayo de TUNEL se realiza de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se fijan secciones transversales de agregados de HCEC en paraformaldehído al 4 % durante 20 minutos a TA y se permeabilizan con Triton X-100 al 1 %. Las muestras se incuban después durante 60 minutos a 37 °C con TdT exógena y dUTP conjugado con fluoresceína, para la reparación de los extremos hidroxilo 3' del ADN cortados. Las células se tratan con ADNasa I como control positivo, mientras que las células de control negativo se incuban con un tampón que carece de enzima rTdT. Los núcleos apoptóticos se marcan con fluorescencia verde.

Ejemplo 77: Cultivo celular de células retinianas

65 Los ojos se cortan por la mitad a lo largo de su ecuador y la retina neural se disecciona de la parte anterior del ojo en solución salina tamponada, de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica. Brevemente, la retina, el cuerpo ciliar, y el vítreo se disecan de la mitad anterior del ojo en una pieza, y la retina se despegua suavemente del

vítreo transparente. Cada retina se disocia con papaína (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, N.J.), seguida de inactivación con suero bovino fetal (SBF) y adición de 134 unidades Kunitz/ ml de ADNasa I. Las células disociadas enzimáticamente se trituran y se recogen mediante centrifugación, se resuspenden en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)/medio F12 (Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) que contiene 25 µg/ml de insulina, 100 µg/ml de transferrina, putrescina 60 µM, selenio 30 nM, progesterona 20 nM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, HEPES 0,05 M, y SBF al 10%. Las células disociadas de retina primaria 1 se siembran en cubreobjetos de vidrio recubiertos con poli-D-lisina y Matrigel (BD, Franklin Lakes, N.J.) que se colocan en placas de cultivo tisular de 24 pocillos (Falcon Tissue Culture Plates, Fisher Scientific, Pittsburgh, Pa.). Las células se mantienen en cultivo durante 5 días hasta un mes en 0,5 ml de medio (como anteriormente, excepto con sólo SBF al 1%) a 37 °C y CO₂ al 5 %.

Análisis inmunocitoquímico: Las células retinianas neuronales se cultivan durante 1, 3, 6, y 8 semanas en presencia y ausencia de compuestos de ensayo tal como se desvela en el presente documento, y las células se analizan mediante inmunohistoquímica en cada punto temporal. El análisis de inmunocitoquímica se lleva a cabo de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica. Los receptores de bastones se identifican mediante marcaje con un anticuerpo específico de rodopsina (monoclonal de ratón, diluido 1:500; Chemicon, Temecula, Calif.). Se usa un anticuerpo frente al neurofilamento de peso medio (NFM policlonal de conejo diluido 1:10.000, Chemicon) para identificar células ganglionares; se usa un anticuerpo frente a tubulina β3 (G7121 monoclonal de ratón, diluido 1:1000, Promega, Madison, Wis) para identificar de forma general interneuronas y células ganglionares, y se usan anticuerpos frente a calbindina (AB1778 policlonal de conejo, diluido 1:250, Chemicon) y calretinina (AB5054 policlonal de conejo, diluido 1:5000, Chemicon) para identificar subpoblaciones de interneuronas que expresan calbindina y calretinina en la capa nuclear interna. Brevemente, Los cultivos de retina 1 se fijan con paraformaldehído al 4 % (Polysciences, Inc, Warrington, Pa.) y/o etanol, se lavan en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS, de *Dulbecco's phosphate buffered saline*), y se incuban con anticuerpo primario durante 1 hora a 37 °C. Las células se lavan después con DPBS, se incuban con un anticuerpo secundario (anticuerpos secundarios conjugados con Alexa 488 o Alexa 568 (Molecular Probes, Eugene, Oreg.)), y se lavan con DPBS. Los núcleos se tiñen con 4',6'-diamidino-2-fenilindol (DAPI, Molecular Probes), y los cultivos se lavan con DPBS antes de retirar los cubreobjetos de vidrio y de montarlos con Fluoromount-G (Southern Biotech, Birmingham, Ala.) sobre portaobjetos de vidrio para su visualización y análisis.

30 **Ejemplo 78: Ensayo de angiogénesis en tapón de Matrigel**

Los compuestos de análisis que contienen Matrigel se inyectan por vía subcutánea o intraocular, en la que solidifican para formar un tapón. El tapón se recupera tras 7-21 días en el animal y se examina histológicamente para determinar el grado en que han penetrado los vasos sanguíneos. La angiogénesis se determina mediante cuantificación de los vasos en secciones histológicas. De forma alternativa, la determinación por fluorescencia del volumen de plasma se realiza usando dextrano 150 marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC, de *fluorescein isothiocyanate*). Se espera que los resultados indiquen uno o más compuestos desvelados en el presente documento que inhiben la angiogénesis y que, por tanto, se espera que sean útiles para el tratamiento de los trastornos oculares relacionados con la angiogénesis y/o permeabilidad vascular aberrantes.

40 **Ejemplo 79: Ensayo de angiogénesis corneal**

Se fabrica un bolsillo en la córnea, y, al introducir en este bolsillo un tapón que contiene una formulación inductora de angiogénesis (por ejemplo, VEGF, FGF, o células tumorales), se provoca el crecimiento interno de nuevos vasos a partir de la vasculatura límbica periférica. Se usan materiales de liberación lenta tales como ELVAX (copolímero de etilenvinilo) o Flydrón para introducir las sustancias inductoras de angiogénesis en el bolsillo corneal. De forma alternativa, se usa un material esponjoso.

Efecto de los supuestos inhibidores sobre la reacción angiogénica inducida localmente en la córnea (por ejemplo, implante de esponja) (por ejemplo, mediante FGF, VEGF, o células tumorales), en la que el compuesto se administra por vía oral, sistémica, o directamente al ojo. La administración sistémica es mediante inyección en bolo o, de forma más eficaz, mediante el uso de un método de liberación sostenida tal como implante de bombas osmóticas cargadas con el inhibidor de análisis. La administración al ojo es mediante cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, incluyendo pero sin limitarse a colirio, administración tópica de una crema, emulsión, o gel, inyección intravítrea.

La respuesta vascular se controla mediante observación directa a lo largo del transcurso del experimento usando un estereomicroscopio en ratones. La visualización definitiva de la vasculatura corneal se logra mediante la administración de dextrano de alto peso molecular marcado con un fluorocromo. La cuantificación se realiza mediante determinación del área de penetración vascular, del progreso de los vasos hacia el estímulo angiogénico a lo largo del tiempo, o en el caso de la fluorescencia, el análisis de histograma o el recuento de píxeles por encima de un umbral específico (fondo).

Los resultados pueden indicar que uno o más compuestos desvelados en el presente documento inhiben la angiogénesis y, por tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos oculares relacionados con la angiogénesis y/o permeabilidad vascular aberrantes.

Ejemplo 80: Ensayo de angiogénesis en placa de microtitulación

El ensayo en placa se prepara colocando un tapón de colágeno en el fondo de cada pocillo con 5-10 esferoides celulares por tapón de colágeno, conteniendo cada esferoide 400-500 células. Cada tapón de colágeno se cubre con 1100 µl de medio de almacenamiento por pocillo (1-3 días a 37 °C, CO₂ al 5%). La placa se sella con sellador. Los compuestos de análisis se disuelven en 200 µl de medio de ensayo con al menos un pocillo que incluye un control positivo de VEGF y al menos un pocillo sin VEGF o compuesto de análisis como control negativo. La placa de ensayo se retira del incubador y el medio de almacenamiento se elimina con cuidado mediante pipeteo. El medio de ensayo que contiene los compuestos de análisis se pipetea sobre el tapón de colágeno. El tapón se coloca en un incubador humidificado (37 °C, CO₂ al 5%) durante 24-48 horas. La angiogénesis se cuantifica contando el número de brotes, midiendo la longitud media del brote, o determinando la longitud acumulada del brote. El ensayo puede conservarse para su análisis posterior eliminando el medio de ensayo, añadiendo 1 ml por pocillo de paraformaldehído al 10 % en BSS de Hank, y almacenándolo a 4 °C. Se espera que los resultados identifiquen compuestos que inhiben la angiogénesis en diversos tipos celulares analizados, incluyendo células de origen ocular.

Ejemplo 81: Uso combinado de inhibidores de PI3Kδ y agentes que inhiben la producción o la actividad de IgE

Los compuestos tal como se desvela en el presente documento pueden presentar eficacia sinérgica o aditiva cuando se administran en combinación con agentes que inhiben la producción o la actividad de IgE. Los agentes que inhiben la producción de IgE incluyen, por ejemplo, uno o más de TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzóico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos) inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2, y cualquiera de otros compuestos que inhiben mTORC1 y mTORC2. Los agentes que inhiben la actividad IgE incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE tales como, por ejemplo, Omalizumab y TNX-901.

Uno o más de los compuestos de interés capaces de inhibir a PI3Kδ pueden ser eficaces en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (TAII), por ejemplo, artritis reumatoide. Si alguno de los compuestos causa un nivel indeseable de producción de IgE, se puede elegir administrarlo en combinación con un agente que inhiba la producción de IgE o la actividad de IgE. Además, la administración de inhibidores de PI3Kδ o PI3Kδ /γ tal como se desvela en el presente documento en combinación con inhibidores de mTOR también puede presentar sinergia a través de la inhibición potenciada de la vía de PI3K. Pueden usarse diversos modelos *in vivo* e *in vitro* para establecer el efecto de dicho tratamiento de combinación en el TAII incluyendo, pero sin limitarse a (a) ensayo de producción de anticuerpo de linfocitos B *in vitro*, (b) ensayo de TNP *in vivo*, y (c) modelo de roedor de artritis inducida por colágeno.

(a) Ensayo en linfocito B

Se eutanasia a los ratones, y los bazos se retiran y se dispersan a través de una malla de nylon para generar una suspensión de células individuales. Los esplenocitos se lavan (después de eliminar los eritrocitos mediante choque osmótico) y se incuban con microesferas conjugadas con anticuerpo anti CD3 y anti Mac-1 (Miltenyi Biotec). Las células unidas a esfera se separan de las células no unidas usando un clasificador celular magnético. La columna magnetizada retiene las células no deseadas y los linfocitos B restantes se recogen en el flujo pasante. Los linfocitos B purificados se estimulan con lipopolisacárido o un anticuerpo anti CD40 e interleucina 4. Los linfocitos B estimulados se tratan con vehículo solo o con inhibidores de PI3Kδ tal como se desvela en el presente documento con y sin inhibidores de mTOR tales como rapamicina, rapálogos, o inhibidores de mTORC1/C2. Se espera que los resultados muestren que en presencia de inhibidores de mTOR (por ejemplo, rapamicina) solos, haya un efecto sustancial escaso o nulo sobre la respuesta de IgG e IgE. Sin embargo, en presencia de inhibidores de PI3Kδ y mTOR, se espera que los linfocitos B presenten una respuesta de IgG reducida en comparación con los linfocitos B tratados con vehículo solo, y se espera que los linfocitos B presenten una respuesta de IgE reducida en comparación con la respuesta de los linfocitos B tratados inhibidores de PI3Kδ solos.

(b) Ensayo de TNP

Se inmuniza a los ratones con TNP-Ficoll o TNP-KHL y se tratan con: vehículo, un inhibidor de PI3Kδ, un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, o un inhibidor de PI3Kδ en combinación con un inhibidor de mTOR tal como rapamicina. La IgE sérica específica de antígeno se determina mediante ELISA usando placas recubiertas con TNP-BSA y anticuerpos marcados específicos de isotipo. Se espera que los ratones tratados con un inhibidor de mTOR solo presenten un efecto sustancial escaso o nulo sobre la respuesta de IgG3 específica de antígeno y ninguna elevación estadísticamente significativa de la respuesta de IgE en comparación con el control de vehículo. También se espera que los ratones tratados tanto con inhibidor de PI3Kδ como con inhibidor de mTOR presenten una reducción de la respuesta de IgG3 específica de antígeno en comparación con los ratones tratados con vehículo solo. Además, Los ratones tratados tanto con inhibidor de PI3Kδ como con inhibidor de mTOR presentan una reducción de la respuesta de IgE en comparación con los ratones tratados con inhibidor de PI3Kδ solo.

(c) Modelo de rata de artritis inducida por colágeno.

Se anestesia a ratas Lewis hembra y reciben inyecciones de colágeno preparadas y administradas tal como se ha descrito anteriormente en el día 0. En el día 6, se anestesia a los animales y reciben una segunda inyección de

colágeno. Se realizan mediciones del calibre de las articulaciones normales (antes de la enfermedad) izquierda y derecha de los tobillos en el día 9. En los días 10-11, la artritis aparece típicamente y las ratas se asignan de forma aleatoria a grupos de tratamiento. La asignación aleatoria se realiza después de que la hinchazón de la articulación del tobillo está establecida de forma obvia y hay buenos indicios de enfermedad bilateral.

Después de que se ha seleccionado a un animal para su inclusión en el estudio, se inicia el tratamiento. Los animales reciben vehículo, inhibidor de PI3K δ , o inhibidor de PI3K δ en combinación con rapamicina. La dosificación se administra en los días 1-6, Las ratas se pesan en los días 1-7 siguientes al establecimiento de la artritis y las medidas del calibre de los tobillos se toman todos los días. Los pesos corporales finales se toman en el día 7 y se eutanasia a los animales.

El tratamiento de combinación usando un compuesto tal como se desvela en el presente documento y rapamicina puede proporcionar mayor eficacia que el tratamiento con un inhibidor de PI3K δ solo.

15 **Ejemplo 82: Modelo de hipersensibilidad de tipo retardado**

La HTR se indujo sensibilizando a 60 ratones BALB/c machos en el día 0 y el día 1 con una solución de 2,4 dinitrofluorobenceno (DNFB) al 0,05 % en una mezcla de acetona/aceite de oliva 4:1. Se sujetó a los ratones con suavidad mientras se aplicaban 20 μ l de solución en las almohadillas de las patas traseras de cada ratón. Se usaron las almohadillas de las patas traseras ya que constituyen un sitio anatómico que puede aislarse e inmovilizarse fácilmente sin anestesia. En el día 5, se administró a los ratones una dosis individual de vehículo, IPI-145 de 10, 3, 1, o 0,3 mg/kg, o dexametasona a una dosis de 5 mg/kg mediante sonda oral. Treinta minutos más tarde se anestesió a los ratones, y se aplicó una solución de DNFB al 0,25 % en una solución de acetona/aceite de oliva 4:1 en la superficie interna y externa de la oreja izquierda. Esta aplicación dio como resultado la inducción de hinchazón en la oreja izquierda y en estas condiciones, todos los animales respondieron a este tratamiento con hinchazón de la oreja. Se aplicó una solución de control de vehículo de acetona/aceite de oliva 4:1 en la oreja interna y externa derecha. Veinticuatro horas más tarde, se anestesió a los ratones, y se tomaron medidas de las orejas izquierda y derecha usando un micrómetro digital. La diferencia entre las dos orejas se registró como la cantidad de hinchazón inducida mediante la estimulación de DNFB. Los grupos de tratamiento farmacológico se compararon con el control de vehículo para generar el porcentaje de reducción de hinchazón de la oreja. La dexametasona se usa de forma rutinaria como un control positivo, ya que tiene una amplia actividad antiinflamatoria.

35 **Ejemplo 83: Modelo de rata de artritis por peptidoglucano-polisacárido**

35 *(a) Modelo de artritis sistémica*

Todas las inyecciones se realizan bajo anestesia. Se anestesia a 60 ratas Lewis hembra (150-157) mediante inhalación de isoflurano usando una máquina pequeña de anestesia animal. Los animales se colocan en la cámara de inducción hasta que se anestesian mediante la dispensación de isoflurano al 4-5 % en O₂ y después se mantienen en ese estado usando un cono nasal en la mesa de operaciones. El nivel de mantenimiento del isoflurano es a 1-2 %. Se inyecta a los animales por vía intraperitoneal con una inyección individual de PG-PS 10S del grupo A, cepa D58 (concentración de 25 μ g/g de peso corporal) suspendida en suero salino estéril al 0.85 %. Cada animal recibe un volumen total de 500 microlitros administrados en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen usando una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 23. La colocación de la aguja es crítica para evitar la inyección de PG-PS 10S bien en el estómago o bien en el ciego. Los animales están en observación continua hasta que se recuperan completamente de la anestesia y se mueven por la jaula. Una respuesta aguda de un aumento pronunciado de la medida del tobillo, típicamente del 20 % por encima de la medida de partida puede alcanzar su máximo a los 3-5 días después de la inyección. El tratamiento con compuestos de análisis puede ser VO, SC, IV o IP. Las ratas recibieron la dosis no más de dos veces en un lapso de tiempo de 24 horas. El tratamiento puede empezar en el día 0 o en cualquier día después de éste hasta el día 30. Los animales se pesan en los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y empezando otra vez en los días 12-30 o hasta que el estudio ha terminado. El diámetro de la pata/tobillo se mide con un calibrador digital en el lado derecho e izquierdo en el día 0 antes de la inyección y otra vez en el día 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. En el día 12, las medidas empiezan de nuevo y continúan hasta el día 30. En este momento, puede anestesiarse a los animales con isoflurano, tal como se ha descrito anteriormente, y pueden obtenerse muestras de sangre finales mediante extracciones de la vena caudal para la evaluación de los niveles del compuesto en sangre, de parámetros de química clínica o hematológicos. Después se eutanasia a los animales con una sobredosis de dióxido de carbono. Puede efectuarse una toracotomía como medio de verificación de la muerte.

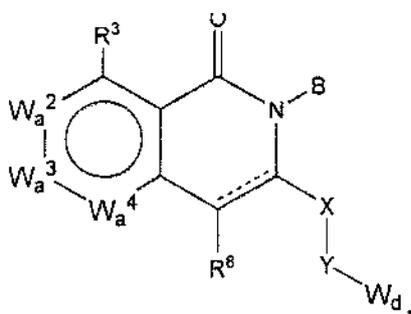
60 *(b) Modelo de artritis monoarticular*

Todas las inyecciones se realizan bajo anestesia. Se anestesia a 60 ratas Lewis hembra (150-157) mediante inhalación de isoflurano usando una máquina pequeña de anestesia animal. Los animales se colocan en la cámara de inducción hasta que se anestesian mediante la dispensación de isoflurano al 4-5 % en O₂ y después se mantienen en ese estado usando un cono nasal en la mesa de operaciones. El nivel de mantenimiento del isoflurano es a 1-2 %. Se inyecta a los animales por vía intrarticular (IA) con una inyección individual de PG-PS 100P del grupo A, cepa D58 (concentración de 25 μ g/g de peso corporal) suspendida en suero salino estéril al 0.85 %. Cada animal recibe un

volumen total de 10 microlitros administrados en el espacio articular tibiotalar usando una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 27. Los animales están en observación continua hasta que se recuperan completamente de la anestesia y se mueven por la jaula. Los animales que responden 2-3 días más tarde con un aumento pronunciado de la medida del tobillo, típicamente del 20 % por encima de la medida de partida en el momento de la inyección IA inicial, se incluyen en el estudio. En el día 14, todos los que responden se anestesian de nuevo usando el procedimiento descrito previamente. Los animales reciben una inyección intravenosa (IV) de PG-PS (concentración de 250 µl/ml). Cada animal recibe un volumen total de 400 microlitros administrados lentamente en la vena caudal lateral usando una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 27. Las medidas de partida del tobillo se determinan antes de la inyección IV y continúan a lo largo del transcurso de la inflamación o hasta el día 10. El tratamiento con compuestos de análisis puede ser VO, SC, IV o IP. Las ratas recibieron la dosis no más de dos veces en un lapso de tiempo de 24 horas. El tratamiento puede empezar en el día 0 o en cualquier día después de éste hasta el día 24. Los animales se pesan en los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, y empezando otra vez en los días 14-24 o hasta que el estudio ha terminado. El diámetro de la pata/tobillo se mide con un calibrador digital en el lado derecho e izquierdo en el día 0 antes de la inyección y otra vez en el día 1, 2, 3, 4, 5, y empezando otra vez en los días 14-24 o hasta que el estudio ha terminado. En este momento, puede anesthesiarse a los animales con isofluorano, tal como se ha descrito anteriormente, y pueden obtenerse muestras de sangre finales mediante extracciones de la vena caudal para la evaluación de los niveles del compuesto en sangre, de parámetros de química clínica o hematológicos. Después se eutanasia a los animales con una sobredosis de dióxido de carbono. Puede efectuarse una toracotomía como medio de verificación de la muerte.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

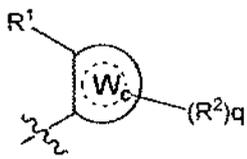


Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que

Wa² es CR⁵ o N; Wa³ es CR⁶ o N; Wa⁴ es CR⁷ o N; en la que no más de dos átomos de anillo adyacentes seleccionados entre Wa², Wa³ y Wa⁴ son heteroátomos;

B es hidrógeno, alquilo, amino, heteroalquilo o un resto de fórmula II:



Fórmula II

en el que Wc es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, y q es un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4;

X está ausente o -(CH(R⁹))z-, y z es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

Y está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)(CHR⁹)z-, -N(R⁹)-, -N(R⁹)-C(=O)NH- o -N(R⁹)C(R⁹)₂-, y z es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

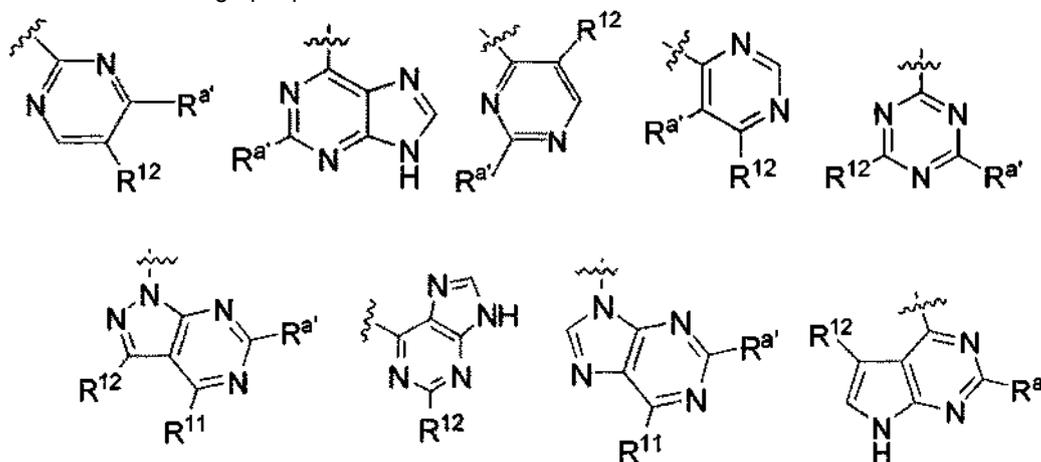
R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano o nitro; cada R² es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea o carbonato;

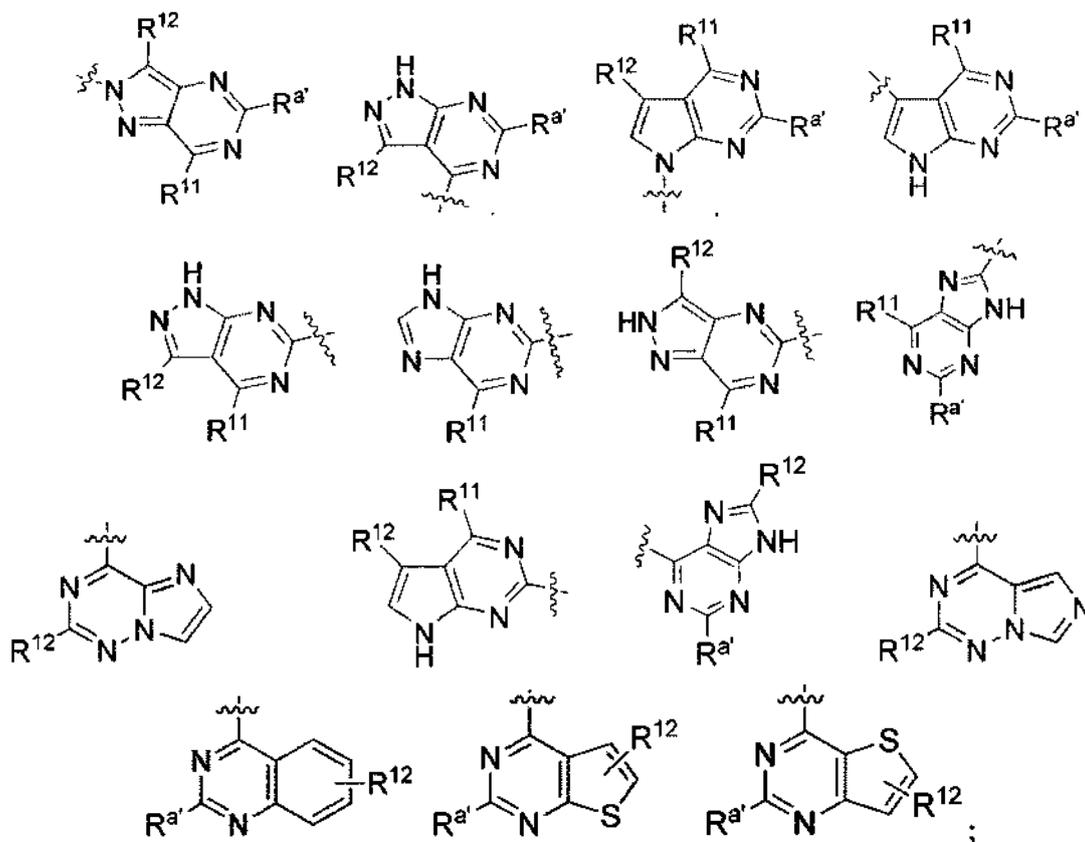
R³ es un heteroarilo de 5 miembros, un heterociclo no aromático de 5 miembros, un arilo de 6 miembros, un heteroarilo de 6 miembros o un heterociclo no aromático de 6 miembros; en el que cada uno de los sustituyentes anteriores puede sustituirse con 0, 1, 2 o 3 R¹³;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo o amino;

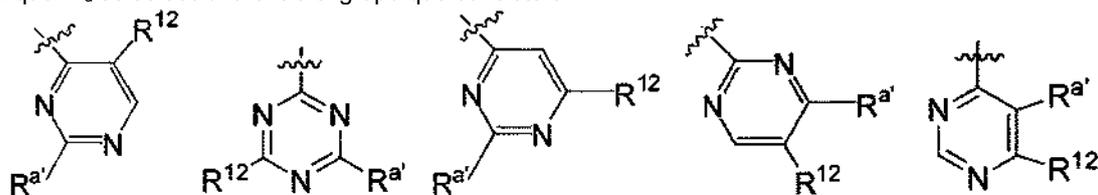
cada R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo o heterocicloalquilo;

Wd se selecciona entre el grupo que consiste en

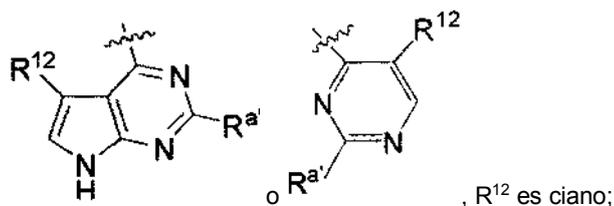




- 5 R¹¹ es hidrógeno, alquilo, halo, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, fosfato, urea o carbonato;
 R¹² es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquinilo, alquenilo, halo, -C(O)NH₂, arilo, heteroarilo, heterociclilo no aromático o cicloalquilo;
 R^{a'} es hidrógeno, alquilo, -NH₂, ciano o halógeno;
 10 o en la que W_d se selecciona entre el grupo que consiste en

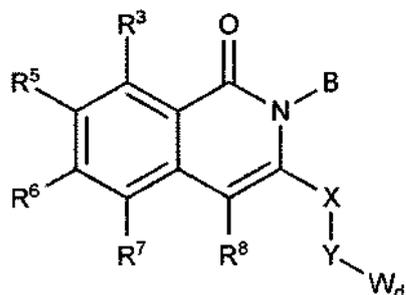


- 15 R^{a'} es hidrógeno, halo, fosfato, urea, carbonato, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo; y
 R¹² es hidrógeno, alquilo, ciano, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, amino, ácido carboxílico, alcóxicarbonilo, amido, acilo o sulfonamido;
 o en la que W_d es



- 20 y cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno.

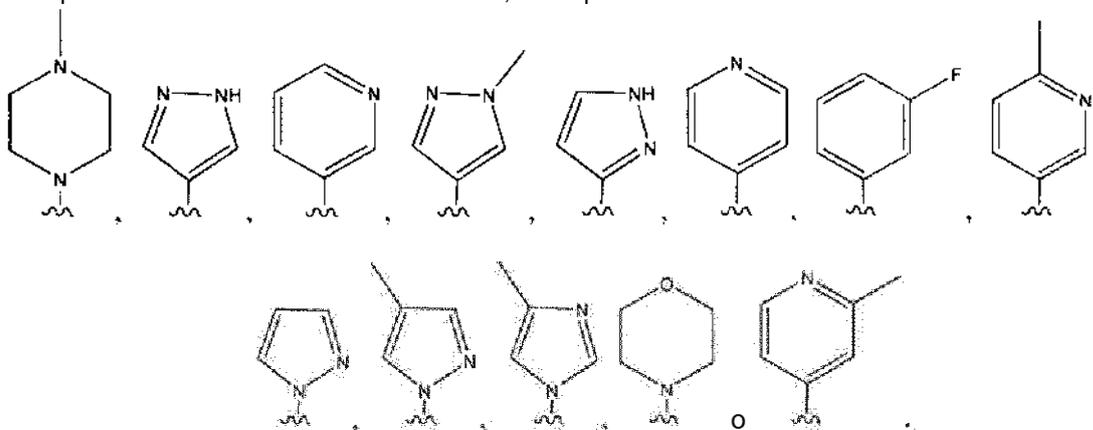
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



Fórmula (Ib).

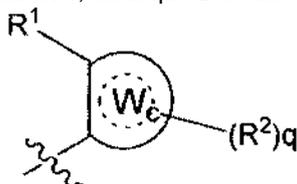
5

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es



10

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B es un resto de Fórmula II:



Fórmula II.

15

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que W_c es un arilo o cicloalquilo de 6 miembros.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que q es 0 o 1.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, amido, halo, ciano o nitro.

20

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que q es 1 y R² es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amino, halo, ciano, hidroxilo o nitro.

25

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y es -O-, -S(=O)₂-, -C(=O)- o -N(R⁹)-

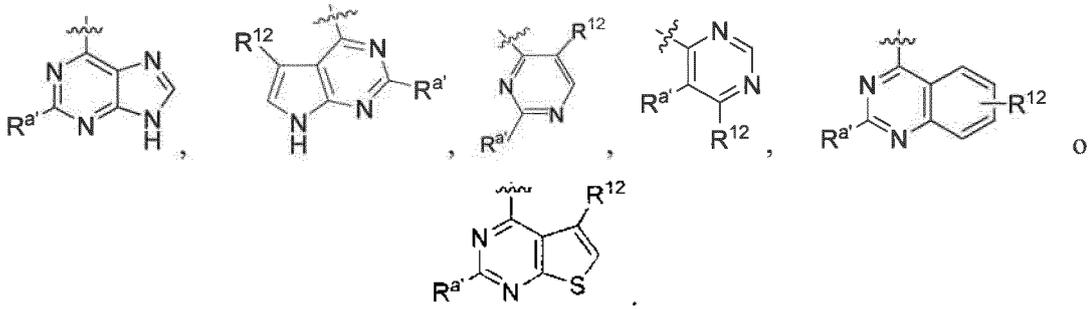
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es -(CH(R⁹))_z-.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que z es 1, 2 o 3.

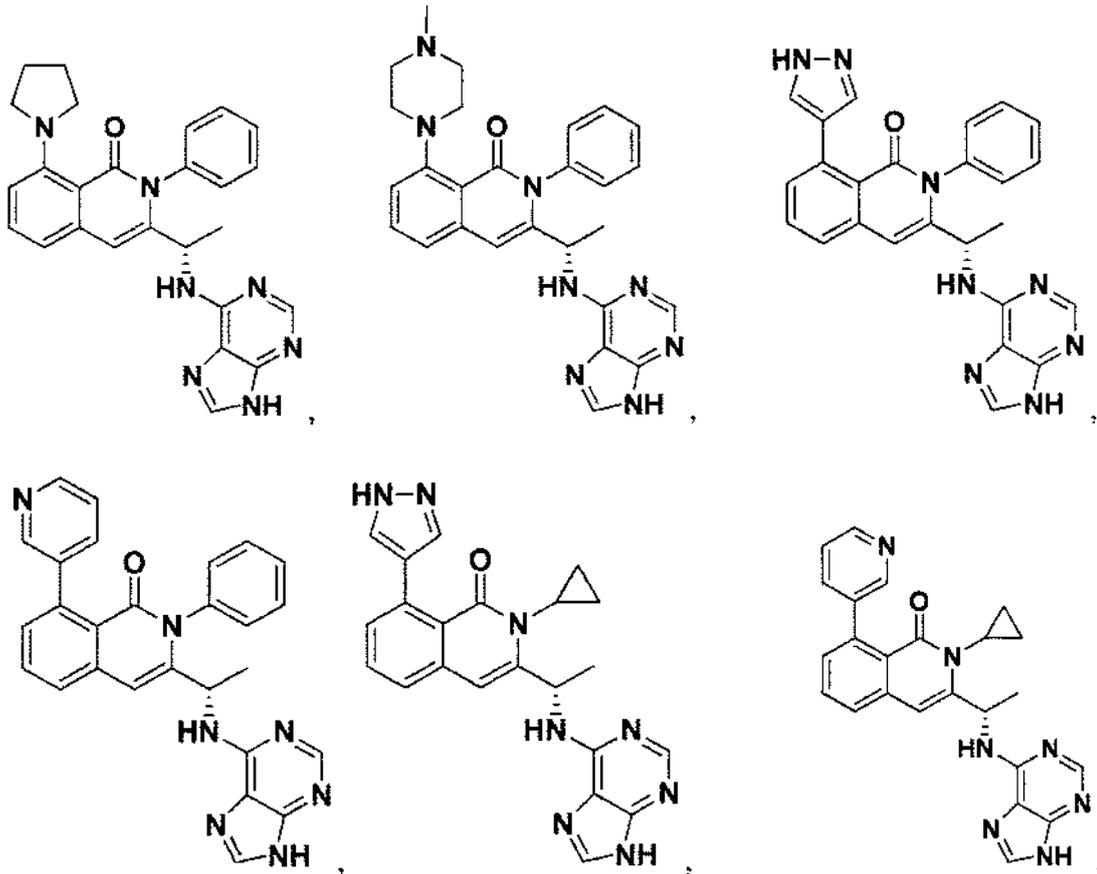
30

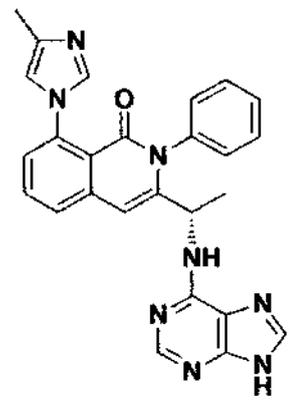
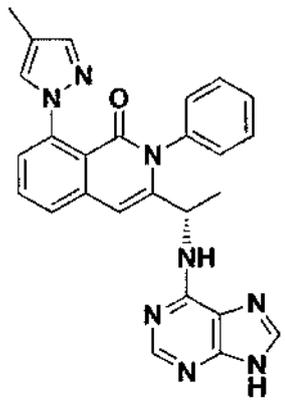
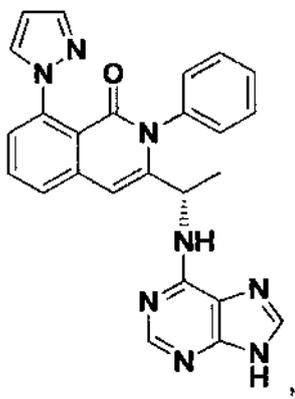
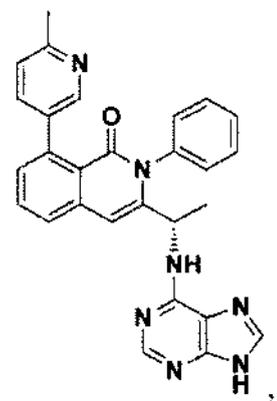
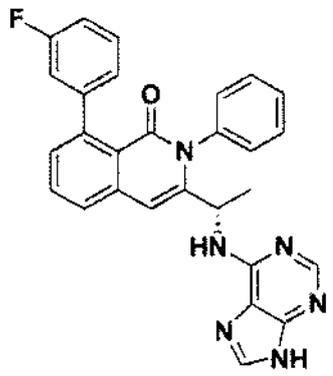
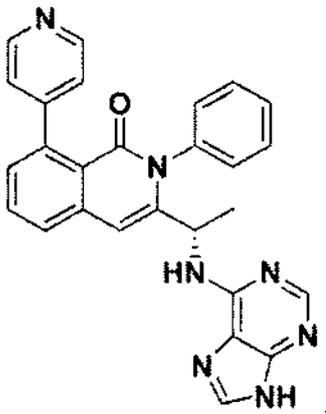
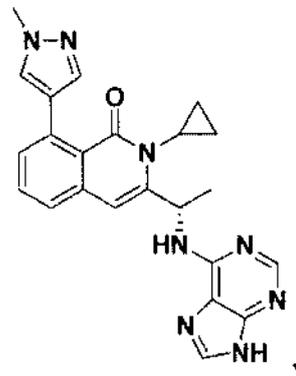
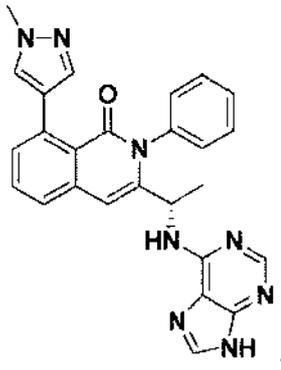
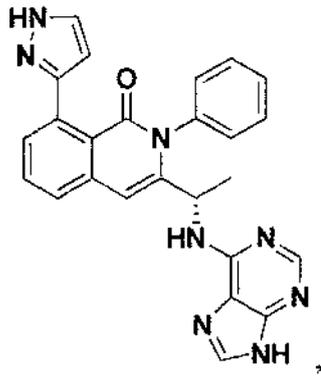
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W_d es

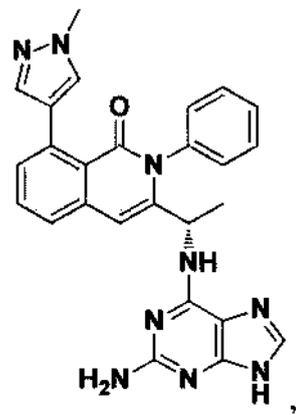
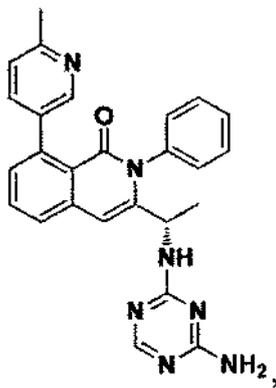
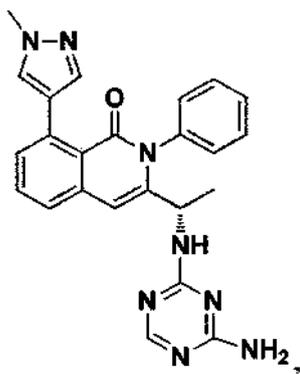


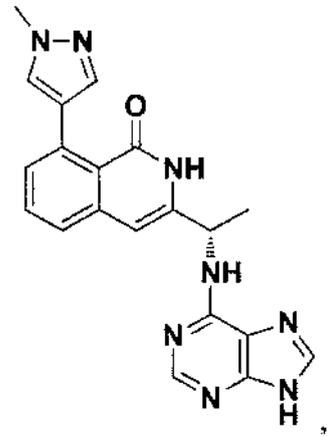
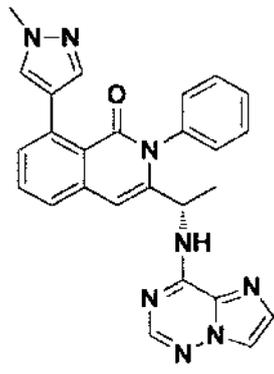
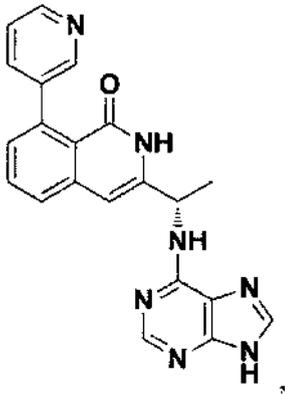
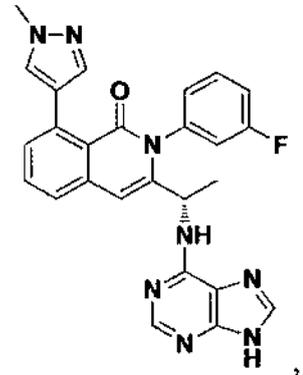
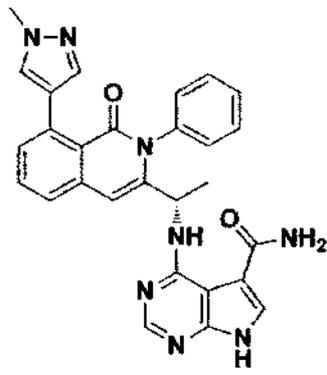
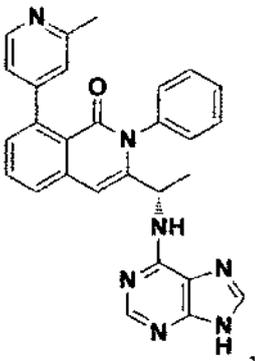
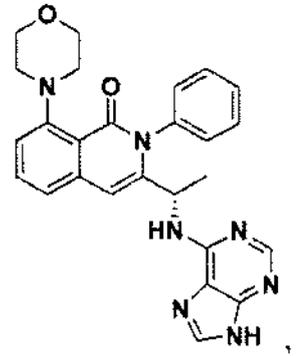
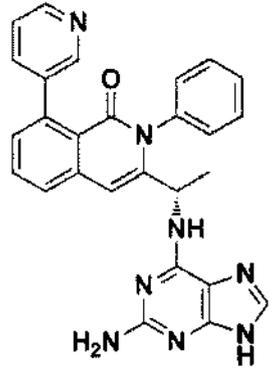
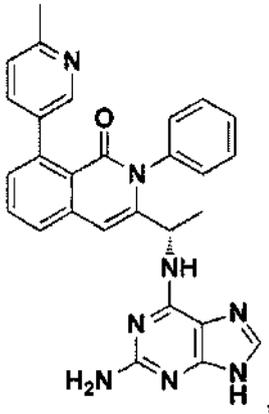
- 5 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^6 es hidrógeno, halo, ciano o alquilo.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^7 es hidrógeno, halo, ciano o alquilo.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^8 es hidrógeno, halo, ciano o alquilo.
- 10 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre:



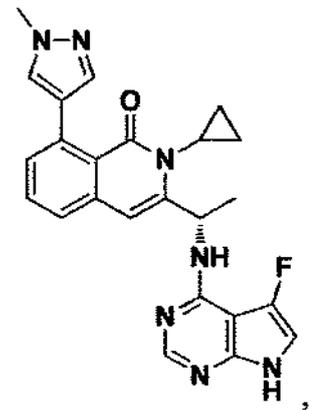
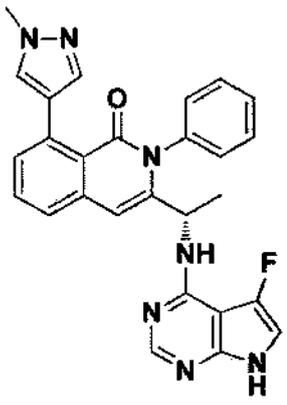
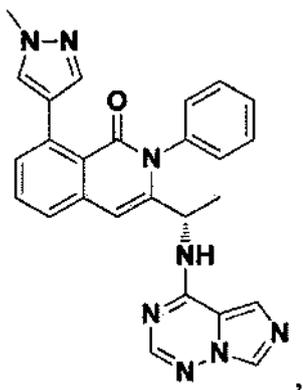


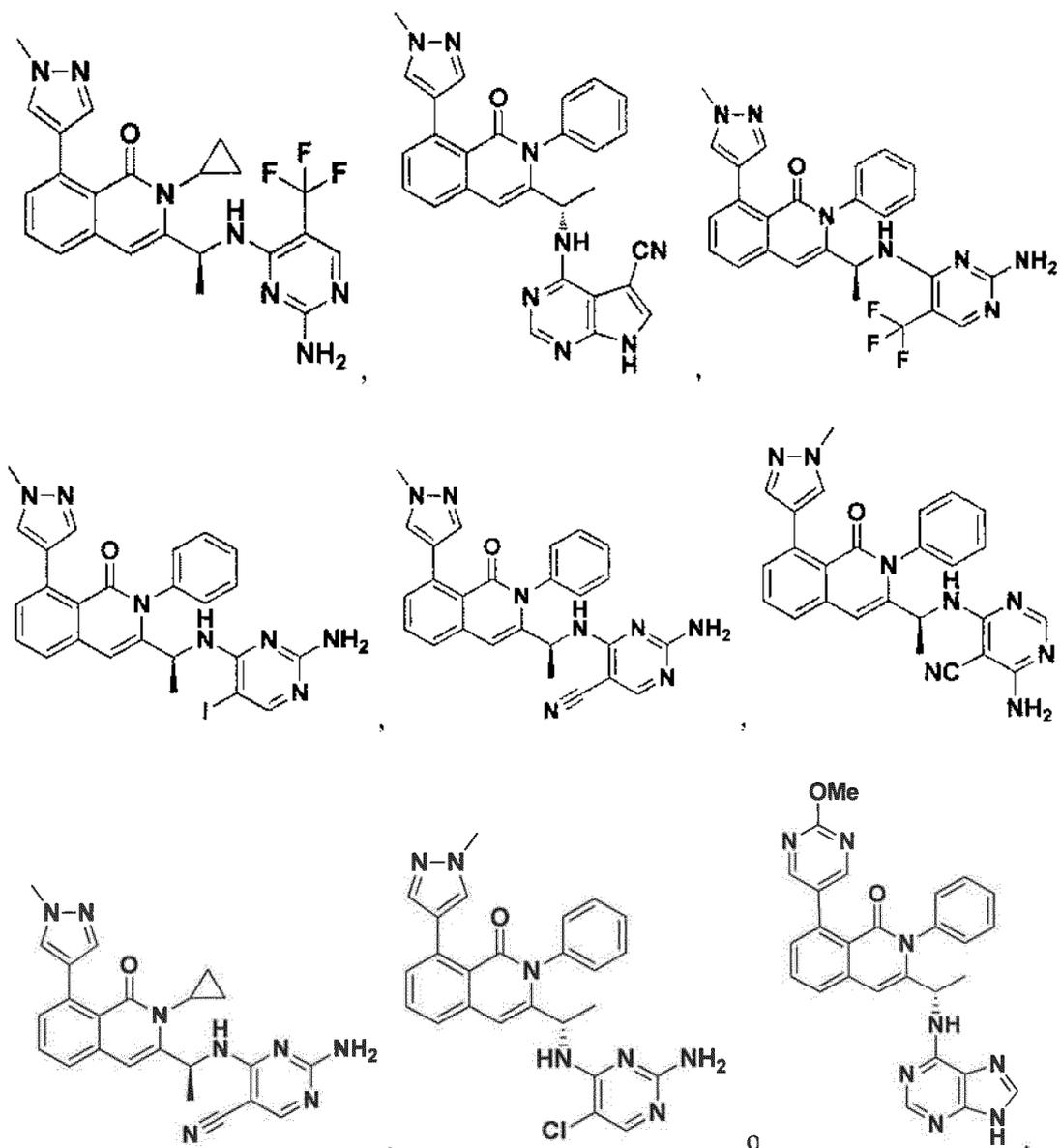
5





5





- 5
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por PI3K.
20. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el trastorno es cáncer, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria.
- 15 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria.
- 20 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el cáncer se selecciona de entre cáncer de mama, carcinoma ductal, carcinomas coloideos, carcinomas tubulares, cáncer inflamatorio de mama, cáncer de ovario, tumores ováricos epiteliales, adenocarcinoma, adenocarcinoma, cáncer de útero, cáncer de cuello de útero, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, adenocarcinomas, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, carcinoma epitelioide, cáncer de vejiga, carcinoma de células de transición, carcinomas uroteliales, carcinomas epidermoides, cánceres microcíticos, leucemia linfoide aguda, leucemia linfoide crónica, tricoleucemia, mielodisplasia,
- 25

- 5 trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (SMD), cáncer óseo, cáncer de pulmón, cáncer no microcítico de pulmón (CNMP), carcinomas epidermoides, carcinoma indiferenciado de células grandes, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de piel, carcinoma basocelular, melanoma, queratosis actínica, retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo, melanoma intraocular, cáncer hepático primario, cáncer de riñón, cáncer de tiroides, linfoma relacionado con SIDA, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma inmunoblástico de linfocitos B, linfoma de células pequeñas no hendidas, sarcoma de Kaposi, cánceres inducidos por virus, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), carcinoma hepatocelular, virus linfótrofo humano de tipo 1 (HTLV-1), leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, virus del papiloma humano (VPH), cáncer de cuello de útero, cánceres del sistema nervioso central (SNC), tumor cerebral primario, gliomas, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma, meduloblastoma, cánceres del sistema nervioso periférico (SNP), neuromas acústicos, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP), neurofibromas, schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno, tumor mülleriano mixto maligno, cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer de estómago, tumores estromales gástricos, tumores carcinoides, cáncer de testículo, tumores de células germinales (TCG), seminomas, no seminomas, tumores estromales gonadales, tumores de células de Leydig, tumores de células de Sertoli, cáncer de timo, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, cáncer rectal, cáncer de colon, y linfoma de células del manto.
- 10
- 15
- 20 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria se selecciona de entre encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre (SGB), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclonía-mioclónia (SOM), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de la fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitíligo, vulvodinia, asma, enfisema, alergia, dermatitis y enfermedad de injerto contra huésped.
- 25
- 30
- 35 24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en la que el trastorno es artritis reumatoide.
- 40 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en la que el trastorno es asma.
- 45 26. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 a 25, en la que un segundo agente terapéutico es para administrar en el tratamiento.
- 50 27. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona de agentes que inhiben la producción o actividad de IgE, inhibidores de mTOR; inhibidores de TORC1; inhibidores de TORC2; anticuerpos anti IgE; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); corticosteroides; anticoagulantes; quimioterápicos seleccionados de inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, antiandrógenos, agentes citotóxicos, moléculas pequeñas no peptídicas, mostazas de nitrógeno, y anticuerpos anti CD20; agentes antiangiogénesis; inhibidores de transducción de señales; agentes antiproliferativos; inhibidores de la glucólisis; inhibidores de autofagia; inmunomoduladores; agentes inmunosupresores; tolerógenos; e inmunoestimulantes.
- 55 28. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento en un sujeto de un trastorno mediado por PI3K.