

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 296**

51 Int. Cl.:

**C07D 251/18** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2009 PCT/IB2009/007404**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2010 WO10052569**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2009 E 09764032 (0)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2364302**

54 Título: **Análogos de triazina y su uso como agentes terapéuticos y sondas de diagnóstico**

30 Prioridad:

**10.11.2008 WO PCT/GB2008/021219**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.04.2017**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF BASEL (100.0%)  
Office of Technology Transfer  
Schützenmattstrasse 16  
4003 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**CMILJANOVIC, VLADIMIR;  
CMILJANOVIC, NATASA;  
GIESE, BERND y  
WYMANN, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 609 296 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

Análogos de triazina y su uso como agentes terapéuticos y sondas de diagnóstico

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a nuevos agentes terapéuticos y sondas de diagnóstico, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y metabolitos de los mismos, que son útiles para modular la actividad de proteínas o enzimas para modular actividades celulares tales como la transducción de señales, proliferación, diferenciación, muerte celular programada, migración y secreción de citoquinas. Más específicamente, la invención proporciona compuestos que inhiben, regulan, detectan y/o modulan la actividad de quinasa, en particular compuestos inhibidores de la fosfoinositida-3-quinasa (PI3K), la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), ADN-PK y ATM  
10 quinasa, sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos; composiciones de los nuevos compuestos, solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, con un vehículo farmacéuticamente aceptable; y usos de los nuevos compuestos, sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, en la profilaxis o tratamiento de una serie de enfermedades, en particular, las caracterizadas por la actividad anómala de serina/treonina quinazas, receptores tirosina quinazas y lípido quinazas.  
15 La invención también se refiere a métodos de uso de los compuestos para el diagnóstico in vitro, in situ e in vivo, desarrollo de ensayos o tratamiento de células de mamífero, o afecciones patológicas asociadas.

**Antecedentes de la invención**

20 Las proteínas quinazas participan en los sucesos de señalización que controlan la activación, crecimiento, diferenciación, supervivencia y migración de células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos que incluyen factores de crecimiento, citoquinas o quimioquinas. En general, estas quinazas se clasifican en dos grupos, las que fosforilan restos de tirosina con preferencia y las que fosforilan restos de serina y/o treonina con preferencia. Las tirosina quinazas incluyen receptores de factores de crecimiento que abarcan la membrana, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y quinazas no receptores citosólicas que incluyen quinazas de la familia Src, las quinazas de la familia Syk y las quinazas de la familia Tec.

25 La alta actividad de proteína quinazas inadecuada está implicada en muchas enfermedades que incluyen cáncer, enfermedades metabólicas, enfermedades inmunológicas y trastornos inflamatorios. Esto puede ser causado directa o indirectamente por el fallo de mecanismo de control debido a mutación, exceso de expresión o activación inadecuada de la enzima.

30 Las proteína tirosina quinazas, tanto tirosina quinazas receptores como quinazas no receptores, son esenciales para la activación y proliferación de células del sistema inmunitario. Entre los sucesos detectables más pronto tras la activación de inmunorreceptores en mastocitos, linfocitos T y linfocitos B es la estimulación de tirosina quinazas no receptores.

35 Las fosfoinositida-3-quinazas (PI3K) fueron identificadas pronto como lípido quinazas asociadas con oncogenes víricos [Whitman et al., *Nature* 315:239-242 (1985); Sugimoto et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:2117-2121 (1984); Macara et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:2728-2732 (1984)], y durante los últimos 20 años, se ha sustanciado más la conexión entre el cáncer y la PI3K [Cully et al., *Nat. Rev., Cancer* 6:184-192 (2006); Wymann et al., *Curr. Opin. Cell Biol.* 17:141-149 (2005); Vivanco et al., *Nat. Rev., Cancer* 2:489-501 (2002)]. Desde entonces, se ha reconocido que las PI3K modulan una amplia variedad de actividades celulares, y son centrales para el crecimiento y control metabólico. Los ratones genéticamente modificados que se dirigen a la ruta de PI3K, y la elucidación de enfermedades hereditarias humanas como el síndrome de Cowden, esclerosis tuberosa, ataxia-telangiectasia, miopatía miotubular ligada al cromosoma X y neuropatía de Charcot-Marie-Tooth, han proporcionado una visión  
40 adicional en la función celular y sistémica de la señalización de fosfoinosítidos. La desregulación de los niveles de fosfoinosítidos, y en particular el producto de PI3K de clase I, PtdIns (3,4,5)P3, está implicada en la patogénesis del cáncer, inflamación crónica, alergia, enfermedad metabólica, diabetes y problemas cardiovasculares.

45 Las PI3K son una familia de enzimas que fosforilan la posición 3'-OH del anillo de inositol de fosfoinosítidos. Se han dividido en tres clases basándose en características estructurales y la especificidad de sustrato lipídico in vitro [(Marone et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1784:159-185 (2008)]. Las PI3K de clase I forman heterodímeros, que consisten en una de las cuatro subunidades catalíticas de ~110 kDa estrechamente relacionadas y una subunidad reguladora asociada que pertenece a dos familias distintas. In vitro son capaces de convertir PtdIns en PtdIns-3-P, PtdIns-4-P en PtdIns(3,4)P2, y PtdIns(4,5)P2 en PtdIns(3,4,5)P3, pero el sustrato in vivo es PtdIns(4,5)P2 [Cantley et al., *Science* 296:1655-1657 (2002)]. Las PI3K de clase I son activadas por una gran variedad de receptores de superficie celular, que comprenden receptores de factores de crecimiento así como receptores acoplados a proteína G.  
50

55 Las PI3K de clase I son capaces de fosforilar los PtdIn y PtdIn-4-P in vitro, pero sus sustratos relevantes in vivo todavía se están investigando. Esta clase grande de enzimas (170-200 kDa) tiene tres miembros, todos caracterizados por un dominio de homología C2 C-terminal. No se han identificado moléculas adaptadoras para las PI3K de clase II hasta ahora. Las PI3K de clase III solo son capaces de fosforilar PtdIn, y por lo tanto generan solo PtdIn-3-P. El miembro único de esta clase es Vps34, de la cual el prototipo es Vps34p de *S. cerevisiae* (proteína 34

mutante de clasificación de proteínas vacuolares), y se ha mostrado que tiene una función esencial en el tráfico de proteínas recién sintetizadas desde el aparato de Golgi a la vacuola de levadura, un orgánulo equivalente a lisosomas en mamíferos [Schu et al., *Science* 260:88-91 (1993)].

5 Las fosfoinositida-4-quinasas (PI4K) fosforilan la posición 4'-OH del anillo de inositol de los PtdIn, y por lo tanto generan PtdIn-4-P. Después, este lípido puede ser fosforilado además por las PtdIn-4P-5-quinasas para generar PtdIn (4,5)P2, que es la fuente principal de la fosfolipasa C y señalización de PI3K en la membrana plasmática. Se conocen cuatro isoformas de PI4K: PI4KII $\alpha$  y  $\beta$ , y PI4KIII $\alpha$  y  $\beta$ . Los PI4KIII son las más estrechamente relacionadas con las PI3K.

10 La clase de proteínas relacionadas con PI3K, denominada PI3K de clase IV, consiste en enzimas de alto peso molecular con un núcleo catalítico similar al de las PI3K y PI4K e incluyen la diana de la rapamicina (mTOR, también conocida como FRAP), proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PKcs), el producto del gen mutado de la ataxia telangiectasia (ATM), relacionada con la ataxia telangiectasia (ATR), SMG-1 y proteína asociada al dominio de transformación/transcripción (TRRAP). Los primeros cinco miembros son proteína serina-treonina quinazas activas que están implicadas en el control del crecimiento celular y la vigilancia del genoma/transcriptoma [(Marone et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1784:159-185 (2008)]. DNA-PKcs, ATM, ATR y SMG-1 están implicadas en las respuestas de daño al ADN. La única quinasa activa no implicada en el daño al ADN es mTOR, que es regulado por factores de crecimiento y la disponibilidad de nutrientes y coordina la síntesis de proteínas, crecimiento y proliferación celular. La diana de la rapamicina (mTOR) forma complejos 1 e integra la señalización de factores de crecimiento (por PI3K/PKB y la cascada Ras/MAPK), estado energético (LKB1 y AMPK) y detección de nutrientes. TOR es regulado por aumento por PKB/Akt, que fosforila el regulador negativo TSC2 en el complejo de la esclerosis tuberosa (TSC), dando como resultado la activación de la GTPasa Rheb y mTOR [(Marone et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1784:159-185 (2008)]. En paralelo, mTOR<sup>S6K</sup> estimula la traducción de proteínas ribosomales y por lo tanto la biogénesis del ribosoma por la activación de p70<sup>S6K</sup> [Wullschleger et al., *Cell* 124:471 (2006)]. La rapamicina y sus derivados RAD001 y CCI-779, se unen a FKBP12, y el complejo bloquea la actividad del complejo de mTOR 1 (mTORC1) de forma muy selectiva. Se han iniciado varios ensayos clínicos que usan rapamicina y derivados, principalmente en pacientes con tumores que presentan señalización de PI3K elevada y mTOR hiperactiva. Se obtuvieron resultados prometedores en el linfoma de células del manto, cáncer endometrial y carcinoma de células renales [Guertin et al., *Cancer Cell* 12:9 (2007)]. La rapamicina y sus derivados tienen actividad antiangiogénica porque contrarrestan la acción del VEGF [Guba et al., *Nat. Med.* 8:128 (2002)]. Esto abre caminos para tratamientos combinatorios con quimioterapia convencional [Beuvink et al., *Cell* 120:747 (2005)].

35 La ruta de PI3K es una cascada de transducción de señalización clave que controla la regulación del crecimiento, proliferación, supervivencia celular así como migración celular. Las PI3K son activadas por una amplia variedad de diferentes estímulos que incluyen factores de crecimiento, mediadores inflamatorios, hormonas, neurotransmisores e inmunoglobulinas y antígenos [Wymann et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 24:366-376 (2003)]. Las isoformas de PI3K de clase IA PI3K $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ , están todas unidas a una de las subunidades reguladoras p85/p55/p50, que albergan todas dos dominios SH2 que se unen con alta afinidad a los motivos Tyr-X-X-Met fosforilados. Estos motivos están presentes en receptores de factores de crecimiento activados, sus sustratos y numerosas proteínas adaptadoras. Como se ha descrito antes, la activación de la cascada de señalización de PI3K/PKB tiene un efecto positivo en el crecimiento, supervivencia y proliferación celular. La regulación por aumento constitutiva de la señalización de PI3K puede tener un efecto perjudicial en las células conduciendo a la proliferación no controlada, migración potenciada y crecimiento independiente de adhesión. Estos sucesos favorecen no solo la formación de tumores malignos, sino también el desarrollo de enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria.

45 La ruta de la PI3K quinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos para el cáncer puesto que se esperaría que dichos agentes inhibieran la proliferación, invirtieran la represión de la apoptosis y superaran la resistencia a agentes citotóxicos en células de cáncer. Se han descrito inhibidores de la PI3 quinasa [véase en concreto Marone et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1784:159-185 (2008); Yaguchi et al. (2006) *Jour. Of the Nat. Cancer Inst.* 98(8):545-556; documentos US7173029; US7037915; US6608056; US6608053; US6838457; US6770641; US6653320; US6403588; US6703414; WO9715658; WO2006046031; WO2006046035; WO2006046040; WO2007042806; WO2007042810; WO2004017950; US2004092561; WO2004007491; WO2004006916; WO2003037886; US2003149074; WO2003035618; WO2003034997; WO2007084786; WO2007095588; WO2008098058; US2003158212; EP1417976; US2004053946; JP2001247477; JP08175990; JP08176070].

55 Se han hecho derivados de 1,3,5-triazina y pirimidina como productos farmacéuticos con respecto a actividades antitumorales, antiinflamatorias, analgésicas y antiespasmódicas. En especial, es bien conocida la hexametilmelamina o altretamina (HMM o N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>,N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-hexametil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina), que se ha desarrollado como análogo del agente antitumoral trietilenmelamina (TEM); la HMM actúa como un profármaco de la hidroximetilpentametilmelamina (HMPMM: tipo metabólicamente activo de la HMM) [Johnson et al., *Cancer*, 42:2157-2161 (1978)]. La HMM se ha comercializado en Europa con indicaciones para el tratamiento de cánceres de ovario y de pulmón de células pequeñas.

60 También se sabe que algunos compuestos de triazina tienen actividad inhibidora de PI3 quinasa e inhiben el crecimiento de células de cáncer [documento WO02088112 (EP1389617), "HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND

ANTITUMOR AGENT CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT", Kawashima et al., Fecha de presentación: 26.04.2002; WO05095389 (EP1741714), "HETEROCYCLIC COMPOUND AND ANTI-MALIGNANT-TUMOR AGENT CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT", Kawashima et al., Fecha de presentación: 30.03.2005; WO06095906 (EP1864665), "IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT AND ANTI-TUMOR AGENT COMPRISING HETEROCYCLIC COMPOUND AS ACTIVE INGREDIENTS", Haruta et al., Fecha de presentación: 11.03.2005; WO09905138 (EP1020462), HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND ANTITUMOR AGENT CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT, Kawashima et al., Fecha de presentación: 24.07.1998]. El compuesto de triazina ZSTK474, desarrollado en los laboratorios de investigación de Zenyaku Kogyo es el primer compuesto de triazina administrado por vía oral altamente activo contra las PI3K que presentaba una potente actividad antitumoral contra xenoinjertos de cáncer humano en ratones, sin pruebas de toxicidad crítica [Yaguchi et al., *Journal of the National Cancer Institute*, 98:545-556, (2006)]. ZSTK474 es un inhibidor competitivo de ATP de las isoformas de fosfatidilinositol 3-quinasa [Kong et al., *Cancer Sci*, 98:1638-1642 (2007)].

Se sabe que algunos compuestos de pirimidina tienen actividad inhibidora de PI3 quinasa, que se une a p110 alfa e inhiben el crecimiento de células de cáncer [IP de AstraZeneca: WO07066103, WO07080382, WO08023159, WO08023180, WO08032027, WO08032033, WO08032036, WO08032041, WO08032072, WO08032077, WO08032086, WO08032089, WO08032091; IP de Genentech/Piramed/Roche: US2007009880, WO07127183, WO08073785, WO07042810, WO07122410, WO07127175, WO07129161, WO08070740, WO2006046031, WO2006046040, WO2007042806, WO2007122410; IP de Novartis: WO07084786, WO08098058].

Con el fin de expandir el espectro antitumoral y aumentar las actividades antitumorales de dichos compuestos, activos contra PI3K y/o mTOR, los autores de la invención llevaron a cabo estudios exhaustivos sobre derivados basados en triazina, pirimidina y piridina. Prepararon así nuevos compuestos heterocíclicos representados por la fórmula (Ib) que presentan fuerte actividad biológica contra las lípido quinasa.

En comparación con los inhibidores de PI3K descritos por Zenyaku Kogyo [documentos WO02088112 (EP1389617), WO2005095389 (EP1741714), WO2006095906(EP1864665), WO09905138 (EP1020462)], AstraZeneca (WO07066103, WO07080382, WO08023159, WO08023180, WO08032027, WO08032033, WO08032036, WO08032041, WO08032072, WO08032077, WO08032086, WO08032089, WO08032091), Piramed/Genentech (US2007009880, WO07127183, WO08073785, WO07042810, WO07122410, WO07127175, WO08070740, WO2006046031, WO2006046040, WO2007122410), Yamanouchi/Piramed (WO01083456) y Novartis (WO07084786, WO08098058), los inhibidores de la invención difieren en la inserción de un átomo de N en el anillo heterocíclicos básico que produce una mejor actividad biológica contra la enzima diana y/o en la inserción de un nuevo fragmento molecular, haciendo a la molécula entera más activa o más selectiva contra la enzima adecuada.

### Resumen de la invención

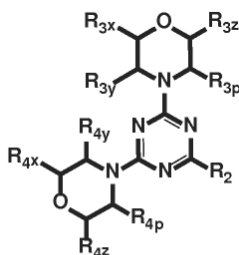
La invención se refiere en general a nuevos derivados basados en triazina y a su uso como agentes terapéuticos y sondas de diagnóstico.

La invención también se refiere a inhibidores de quinasa y sondas de diagnóstico de quinasa.

La invención también se refiere a compuestos inhibidores de la fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) y la diana de la rapamicina de mamíferos (mTOR) con actividad antineoplásica, formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedad, afecciones y/o trastornos modulados por la PI3K y mTOR quinasa. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden ser útiles para tratar pacientes de cáncer humanos.

La invención también se refiere a métodos que usan los compuestos para el diagnóstico in vitro, in situ e in vivo o tratamiento de células de mamífero, organismos o afecciones patológicas asociadas.

Específicamente, un aspecto de la invención proporciona compuestos de triazina de fórmula (Ib):



(Ib)

Triazina

y sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de triazina de fórmula (Ib)

5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, factores neurotrópicos, agentes para tratar trastornos de la sangre, agentes para tratar la diabetes y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

10 Otro aspecto de la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la PI3 quinasa, que comprenden poner en contacto una PI3 quinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de fórmula (Ib), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otro aspecto de la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por PI3 quinasa, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Ib), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de dichas enfermedades, afecciones y trastornos incluyen, pero no se limitan a trastornos hiperproliferativos (p. ej., cáncer, que incluye melanoma y otros cánceres de la piel), neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña, enfermedades neurotraumáticas, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunopatológicas que implican activación de células T y trastornos del SNC.

25 Otro aspecto de la invención, proporciona métodos de prevención o tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Ib), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades antiproliferativas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de uso de un compuesto de esta invención para tratar una enfermedad o afección modulada por la PI3 quinasa y/o mTOR en un mamífero.

30 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección modulada por la PI3 quinasa en un mamífero.

35 Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden un compuesto de fórmula (Ib), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un envase, y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento.

Otro aspecto de la invención incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de compuestos de fórmula (Ib).

Otro aspecto de la invención incluye nuevos compuestos intermedios útiles para preparar el compuesto de fórmula (Ib).

40 Ventajas adicionales y características nuevas de esta invención se expondrán en parte en la siguiente descripción, y en parte serán evidentes para los expertos en la técnica tras examinar la siguiente memoria descriptiva o se puede aprender por la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y lograrse mediante instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos señalados en particular en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de realizaciones de ejemplo

45 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que acompañan. Aunque la invención se describirá ahora junto con las realizaciones citadas, se entenderá que no se pretende que limitan la invención a esas realizaciones. Al contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir en el alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ninguna forma a los métodos y materiales descritos en la presente memoria.

En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes y materiales similares citados difieran de o contradigan la presente solicitud, por lo que respecta a incluir, pero no limitado a términos definidos, uso de términos, técnicas

descritas, o similares, solo se considerarán las enseñanzas de la presente solicitud.

#### Definiciones

El término "alquilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de uno a doce átomos de carbono (C1-C12), en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra realización, un radical alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono (C1-C8), o de 1 a 6 átomos de carbono (C1-C6). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono (C2-C8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp<sup>2</sup>, carbono-carbono, en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a etenilo o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado de 2 a 8 átomos de carbono (C2-C8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp, carbono-carbono, en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH<sub>2</sub>C≡CH), y similares.

El término "halógeno" (o halogeno-) preferiblemente representa cloro o flúor, pero puede ser también bromo o yodo.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo saturado o parcialmente insaturado, no aromático, monovalente, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C3-C12) como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. El carbociclo bicíclico que tiene de 7 a 12 átomos se puede disponer, por ejemplo, como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo se pueden disponer como un sistema de biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas con puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

"Ariolo" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C6-C20) obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos ariolo se representan en las estructuras de ejemplo como "Ar". Ariolo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo parcialmente insaturado, saturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos ariolo típicos incluyen, pero no se limitan a radicales derivados de benceno(fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos ariolo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en la presente memoria y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo), de 3 a 20 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo el resto de los átomos del anillo C, donde uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos más adelante. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo, un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), en particular en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta la fecha), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluyen radicales donde los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos

incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiainilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil-quinolizino y N-piridil-ureas. Los restos espiránicos también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo de la presente memoria están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo aromático monovalente de 5, 6 o 7 miembros, e incluye sistemas de anillo condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (que incluye, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (que incluye, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos por carbono (unido por carbono) o por nitrógeno (unido por nitrógeno) cuando esto sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o  $\beta$ -carbolina.

La expresión "heteroarilo monocíclico" se refiere a un heteroarilo monocíclico, no sustituido o sustituido, de 5 o 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S. El heteroarilo monocíclico puede estar unido a la posición C-2 del anillo de pirimidina según la fórmula (Ib) en cualquier átomo de carbono (unido por carbono) o nitrógeno (unido por nitrógeno) del grupo heteroarilo monocíclico R3. Los radicales heteroarilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanoilo, 3-furanoilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, y 2-tetrazolilo. Los heteroarilos monocíclicos están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) el cambio o trastorno patológico no deseado, tal como el desarrollo o expansión del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a aliviar síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilizar el estado de la enfermedad (es decir, no empeora), retrasar o ralentizar el avance de la enfermedad, mejorar o paliar el estado de la enfermedad, y la remisión (sea parcial o total), sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia comparado con la supervivencia esperada sin no recibiera tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen los que ya tienen la afección o trastorno así como los propensos a tener la afección o trastorno, o aquellos en los que se va a prevenir la afección o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en la presente memoria. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener) la infiltración de células de cáncer en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o matar las células de cáncer existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo de evolución de la enfermedad (TEE) y/o determinando la tasa de respuesta (TR).

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que típicamente se caracteriza por crecimiento celular desregulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o tumores malignos linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (p. ej. 5 cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (“NSCLC”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o cáncer de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, 10 cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio u uterino, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen trastuzumab, pertuzumab, erlotinib (TARCEVA®, Genetech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), 15 letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), finasunato (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR, Bayer Labs), y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes tales como tiotepá y ciclosfosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopá, 20 carboquona, meturedopá y uredopá; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietileno fosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas; una camptotecina (que incluye el análogo sintético de topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (que incluye sus análogos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas; dolastatina; duocarmicina (que incluye los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, 25 clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto del óxido de mecloretamina, melfalán, novemustina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enidiino (p. ej., calicheamicina, en especial calicheamicina gamma II y calicheamicina omega I1; dinemicina, que incluye dinemicina A; bifosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo 30 neocarzinostatina y cromóforos cromoproteínas antibióticos enodiino relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinis, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazol-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, 35 peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como 40 calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; restablecedor de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; 45 mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK®; razoxana; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; tricotecenos; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido; taxoides, p. ej., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb), ABRAXANE™ (Cremophor-free), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel modificadas con albúmina, y TAXOTERE® (docetaxel, 50 doxetaxel; Sanofi-Aventis); cloranmbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido; ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CP-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides 55 tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables; ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También están incluidos en la definición de “agente quimioterapéutico”: (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas en tumores tales como antiestrógenos y moduladores de receptores selectivos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (que incluye NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima 60 aromatasas, que regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como por ejemplo, 4(5)-imidazoles, MEGASE® (acetato de megestrol); AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrazol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida; (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos de sentido contrario, en particular los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la



proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf1 y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p. ej., ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tales como LURTOTECANE®; ABARELIX® mRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de diferentes tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivos, que es útil para suministrar un fármaco (tal como los inhibidores de PI3K o mTOR quinasa descritos en la presente memoria, y opcionalmente un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen normalmente en una formación de bicapa, similar a la disposición de lípidos de las membranas biológicas.

El término "prospecto" se usa para referirse a instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relacionadas con el uso de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas, que tienen la propiedad de que no son superponibles con la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su pareja imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereoisómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y convenios usados en la presente memoria, siguen en general S. P. Parker, Ed., McRaw-Hill "Dictionary of Chemical Terms" (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitadas a diastereoisómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como sus mezclas tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada plana. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su o sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se usan para indicar el signo de rotación del plano de luz polarizada plana por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares uno de otra. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina una mezcla racémica o un racemato.

El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías, que son interconvertibles por una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros de protón incluyen interconversiones por migración de un protón, tales como las isomerizaciones cetoenólica e iminoenamino.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos donde múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados, y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido

succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo, tales como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tales como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina, un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o el mamífero que se va a tratar con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de los disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se usa habitualmente para bloquear o proteger un grupo funcional particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege el grupo funcional amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, "Protective Groups I Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1991.

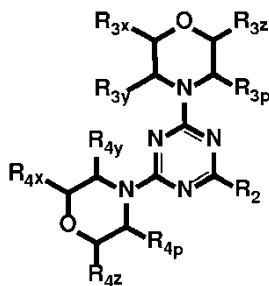
Las expresiones "compuesto de esta invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de fórmula (Ib)" incluyen compuestos de fórmula (Ib) y sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables.

El término "mamífero" incluye, pero no se limita a seres humanos, ratones, ratas, cobayas, cerdos, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

Análogos de triazina y su uso como agentes terapéuticos y sondas de diagnóstico.

La presente invención proporciona compuestos de triazina, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles como agentes terapéuticos y sondas de diagnóstico nuevas. Además, estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por proteína quinasas y lípido quinasas.

Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula Ib,



(Ib)

y sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

$R_{3x}$ ,  $R_{3y}$ ,  $R_{3z}$  y  $R_{3p}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, F, Cl, Br, I,  $-C(\text{alquil } C_1-C_6)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_lNR_{10}R_{11}$ ,  $-C(R_{14}R_{15})_nNR_{12}C(=Y)R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nNR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-CH(OR_{10})R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nOR_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nS(O)_2R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nS(O)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-C(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-C(=Y)NR_{12}OR_{10}$ ,  $-C(=O)NR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-C(=O)NR_{12}(CR_{14}R_{15})_mNR_{10}R_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHR_{12}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)R_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)OR_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-S(O)_2R_{10}$ ,  $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-SC(=Y)R_{10}$ ,

-SC(=Y)OR<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; o donde el carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> está sustituido en átomos de carbono vecinales de la morfolina, y forma un morfolinilo bicíclico condensado;

5 donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, -CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Y)R<sub>10</sub>, -C(=Y)OR<sub>10</sub>, -C(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>C(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>C(=Y)OR<sub>10</sub>, (CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>R<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)R<sub>10</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)OR<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, =NR<sub>12</sub>, OR<sub>10</sub>, -OC(=Y)R<sub>10</sub>, -OC(=Y)OR<sub>10</sub>, -OC(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>(OR<sub>10</sub>), -OP(=Y)(OR<sub>10</sub>)(OR<sub>11</sub>), -OP(OR<sub>10</sub>)(OR<sub>11</sub>), SR<sub>10</sub>, -S(O)R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -S(O)(OR<sub>10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(OR<sub>10</sub>), -SC(=Y)R<sub>10</sub>, -SC(=Y)OR<sub>10</sub>, -SC(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido;

R<sub>2</sub> tiene el significado indicado más adelante,

15 en donde R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>,

o R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> que contiene opcionalmente uno o más átomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de oxo, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;

en donde R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo,

o R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> saturado o parcialmente insaturado

25 en donde

Y es O, S, o NR<sub>12</sub>;

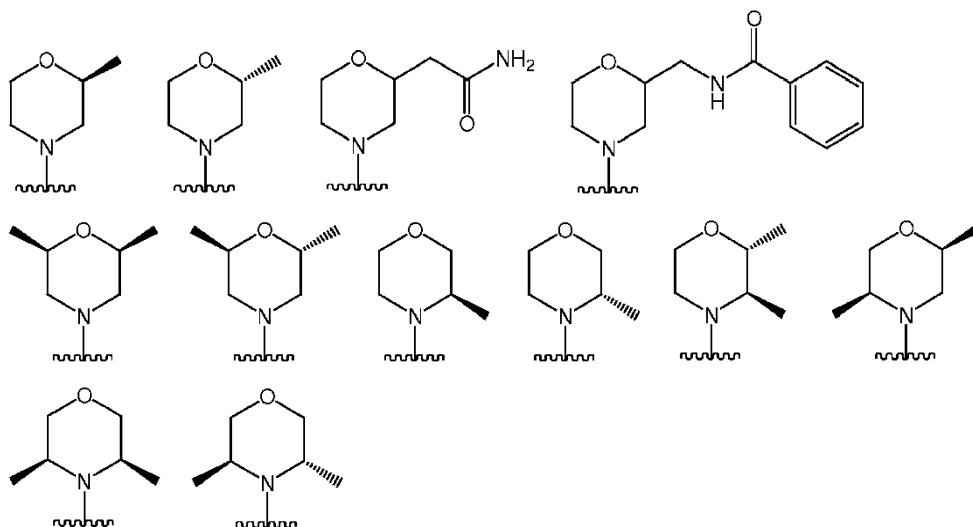
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

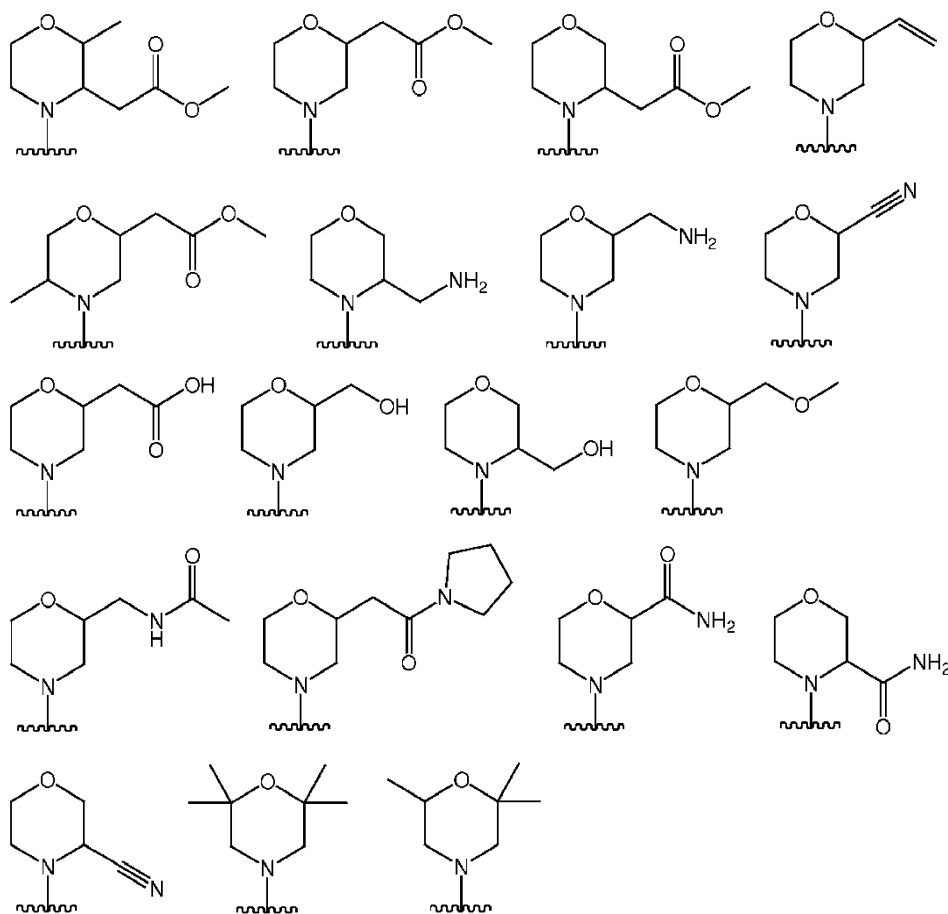
n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

t es 2, 3, 4, 5 o 6.

30 Preferiblemente,

R<sub>3x</sub>, R<sub>3y</sub>, R<sub>3z</sub>, R<sub>3p</sub> se seleccionan independientemente de las estructuras:

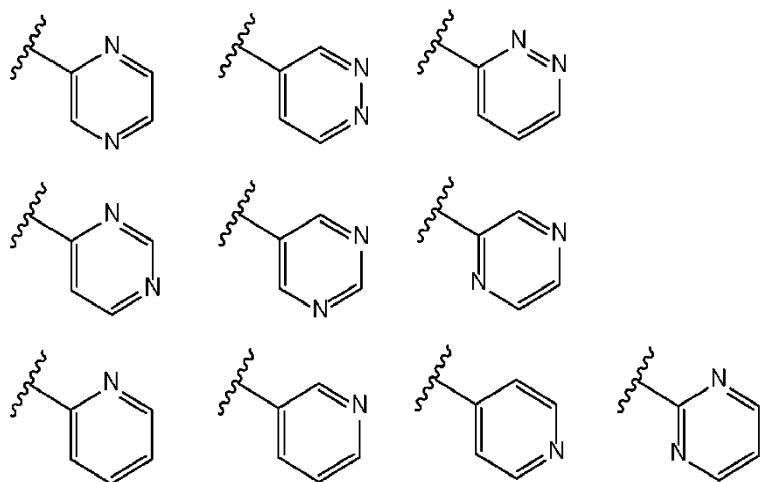




5

donde la línea ondulada indica la unión a la posición 4 del anillo central (anillo de triazina o pirimidina o piridina).

En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona de las estructuras:

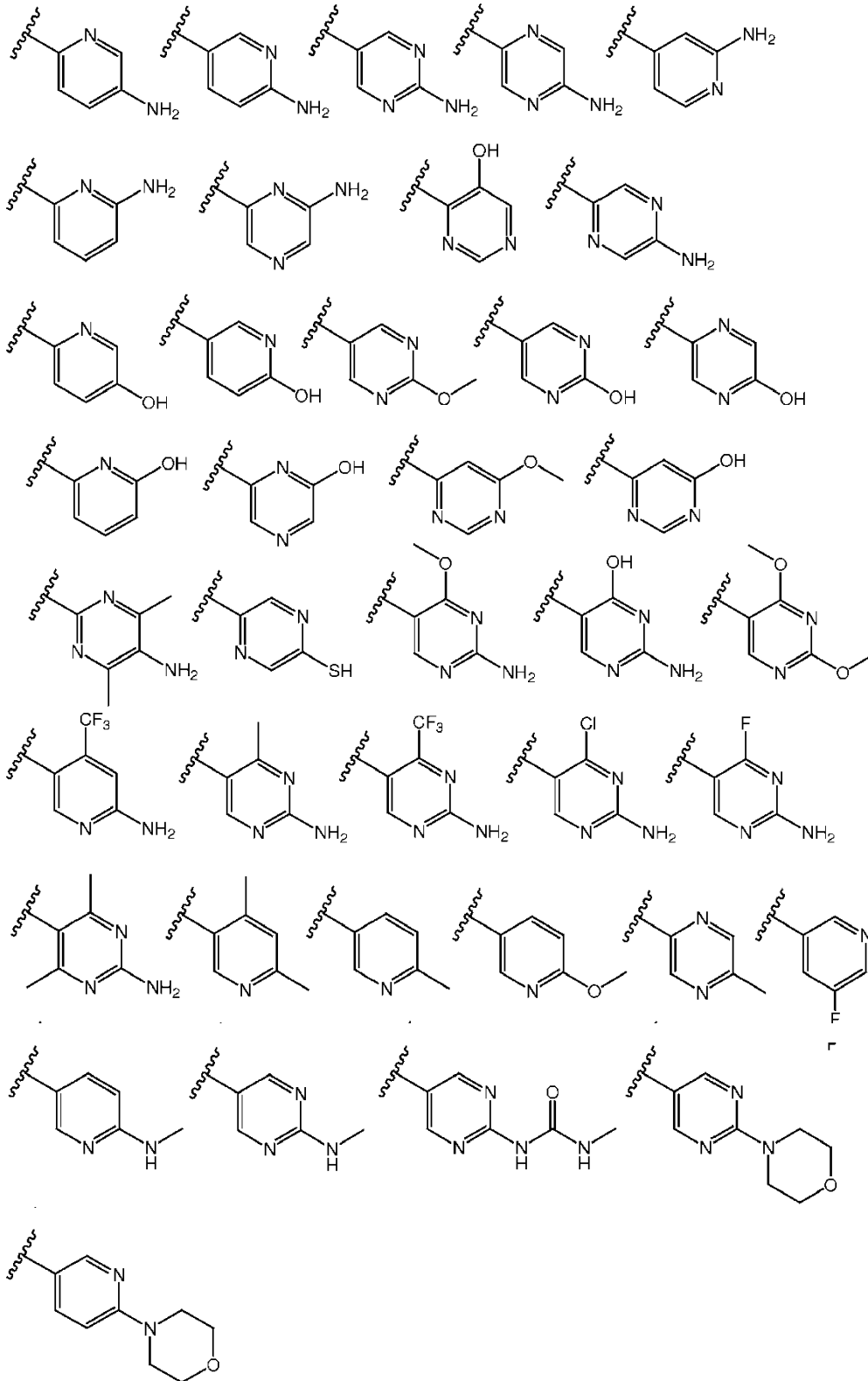


10

donde la línea ondulada indica la unión a la posición 4 del anillo central (anillo de triazina), y

donde el grupo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, Cl, Br, I, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>C(O)R<sub>11</sub>, -N(C(O)R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -C(=O)OR<sub>10</sub>, -C(=O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>.

15 En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico seleccionado de las siguientes estructuras:



donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

- 10 En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico está sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -N(C(O)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, y -CH<sub>3</sub>.

$R_{4x}$ ,  $R_{4y}$ ,  $R_{4z}$  y  $R_{4p}$  son independientes unos de otros, y se seleccionan del grupo que consiste en:

hidrógeno,

5 F, Cl, Br, I,  $-C(\text{alquilo } C_1-C_6)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_tNR_{10}R_{11}$ ,  $-C(R_{14}R_{15})_nNR_{12}C(=Y)R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nNR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-CH(OR_{10})R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nOR_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nS(O)_2R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nS(O)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-C(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-C(=Y)NR_{12}R_{10}$ ,  $-C(=O)NR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-C(=O)NR_{12}(CR_{14}R_{15})_mNR_{10}R_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHR_{12}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)R_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)OR_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-S(O)_2R_{10}$ ,  $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-SC(=Y)R_{10}$ ,  $-SC(=Y)OR_{10}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ;

10 donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $CF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-C(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-CR_{14}R_{15})_nNR_{10}R_{11}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nC(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nC(=Y)OR_{10}$ ,  $(CR_{14}R_{15})_nNR_{12}SO_2R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nOR_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nR_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nSO_2R_{10}$ ,  $-NR_{10}R_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)R_{10}$ ,  $-R_{12}C(=Y)OR_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-NR_{12}SO_2R_{10}$ ,  $=NR_{12}$ ,  $OR_{10}$ ,  $-OC(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-OC(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-OS(O)_2(OR_{10})$ ,  $-OP(=Y)(OR_{10})(OR_{11})$ ,  $-OP(OR_{10})(OR_{11})$ ,  $SR_{10}$ ,  $-S(O)R_{10}$ ,  $-S(O)_2R_{10}$ ,  $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-S(O)(OR_{10})$ ,  $-S(O)_2(OR_{10})$ ,  $-SC(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-SC(=Y)NR_{10}R_{11}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_8$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_8$  opcionalmente sustituido, carbociclilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $C_2-C_{20}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{20}$  opcionalmente sustituido, y heteroarilo  $C_1-C_{20}$  opcionalmente sustituido;

20 en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$  o heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ,

25 o  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico  $C_3-C_{20}$  que contiene uno o más átomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de oxo,  $(CH_2)_mOR_{10}$ ,  $(CH_2)_mNR_{10}R_{11}$ ,  $CF_3$ , F, Cl, Br, I,  $SO_2R_{10}$ ,  $C(=O)R_{10}$ ,  $NR_{12}C(=Y)R_{11}$ ,  $C(=Y)NR_{10}R_{11}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$  y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ;

en donde  $R_{14}$  y  $R_{15}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , o  $-(CH_2)_n$ -arilo,

o  $R_{14}$  y  $R_{15}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico  $C_3-C_{12}$  saturado o parcialmente insaturado

en donde

30 Y es O, S, o  $NR_{12}$ ;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y

t es 2, 3, 4, 5 o 6.

35 Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitado a diastereoisómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como sus mezclas tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

40 Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, están abarcadas las formas cis y trans, así como sus mezclas, dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros de posición como la mezcla de los isómeros de posición están dentro del alcance de la presente invención.

45 En las estructuras mostradas en la presente memoria, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica como una cuña sólida o línea de trazos que representan una configuración particular, entonces ese estereoisómero está así especificado y definido.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como no solvatadas.

50 Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras (tautómeros), y todas dichas formas están abarcadas con el alcance de la invención. La presente invención también abarca los compuestos marcados con isótopos de la presente invención que son idénticos a los citados en la presente memoria, salvo por el hecho de que 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 se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificados están contemplados en el alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos de ejemplo que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención (p. ej., los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) son útiles para su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosis) y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para los estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención en general se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o ejemplos siguientes de la presente memoria, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo.

#### Preparación de compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en la técnica química, en particular a la luz de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están en general disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., se preparan por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", v. 1-19, Wiley, N. Y. (1967-1999 ed.), o "Beilsteins Handbuch der organischen Chemie", 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponible en la base de datos en línea Beilstein).

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente usando procedimientos bien conocidos para preparar triazinas y otros heterociclos que se describen en: "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984.

Los compuestos de la invención se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de la invención se pueden preparar por un planteamiento de "división y mezcla" combinatorio, o por múltiples síntesis paralelas usando química de fase en solución o de fase sólida, por procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. Por lo tanto de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para fines ilustrativos, los esquemas 1-52 muestran métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención, así como compuestos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase los ejemplos en lo sucesivo. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas y se describen a continuación, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente a la luz de la descripción usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

En la preparación de compuestos de la invención, puede ser necesaria la protección de grupos funcionales remotos (p. ej., amina primaria o secundaria) de compuestos intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional remoto y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección la determina fácilmente el experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1991.

#### Esquemas para preparar los compuestos de la invención



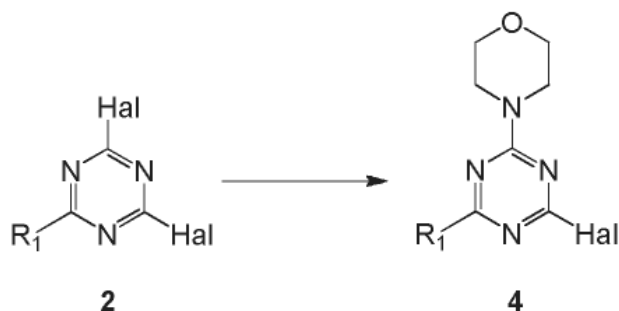
**Esquema 1**

El esquema 1 muestra un método general para preparar la triazina intermedia 2 a partir del reactivo 2,4,6-trihalogeno-1,3,5-triazina (1), en donde Hal es Cl, Br o I; y R<sub>1</sub> es morfolinilo sustituido o no sustituido como se define para los compuestos de fórmula Ib, o precursores o profármacos de estos.



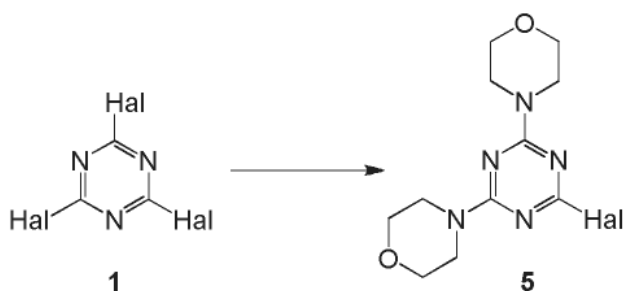
### Esquema 2

5 El esquema 2 muestra un método general para preparar la triazina intermedia 3 a partir del reactivo 2,4,6-trihalogeno-1,3,5-triazina (1), en donde Hal es Cl, Br o I; y R<sub>1</sub> es morfolinilo sustituido o no sustituido como se define para los compuestos de fórmula Ib, o precursores o profármacos de estos.



### Esquema 3

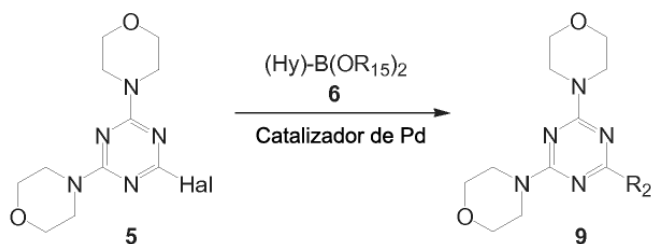
10 El esquema 3 muestra un método general para desplazar selectivamente un haluro de la bis-halogeno-triazina intermedia 2 con morfolina en un disolvente orgánico para preparar compuestos de morfolino-triazina intermedios 4, en donde Hal es Cl, Br o I; y R<sub>1</sub> es morfolinilo sustituido o no sustituido como se define para los compuestos de fórmula Ib, o precursores o profármacos de estos.



### Esquema 4

15 El esquema 4 muestra un método general para desplazar selectivamente dos haluros de la tris-halogeno-triazina 1 con morfolina en un disolvente orgánico para preparar compuestos de bis-morfolino-triazina intermedios 5, en donde Hal es Cl, Br o I.



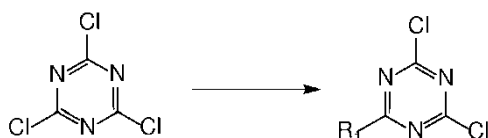


Esquema 5

El esquema 5 muestra un método general para el acoplamiento de tipo Suzuki de una 1-halogeno-bis-morfolino-triazina intermedia 5 con un reactivo de ácido cíclico de heteroaril-boronato ( $R_{15} = H$ ) o éster ( $R_{15} =$  alquilo) 6 para preparar compuestos cíclicos de heteroarilo (Hy) (9) de fórmula Ib, en donde Hal es Cl, Br o I; y  $R_2$  es como se define para los compuestos de fórmula Ib, o precursores o profármacos de estos. Para revisiones de la reacción de Suzuki, véase: Miyaura et al. (1995) *Chem. Rev.* 95:2457-2483; Suzuki, A. (1999) *J. Organomet. Chem.* 576:147-168; Suzuki, A. en "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F., Stang, P. J., Eds., VCH, Weinheim, DE (1998), pág. 49-97. El catalizador de paladio puede ser cualquiera que se use típicamente para los acoplamientos cruzados de tipo Suzuki, tales como  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2(dppf)-DCM$ ,  $Pd_2(dba)_3/Pt-Bu_3$  (Owens et al. (2003) *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 13:4143-4145; Molander et al. (2002) *Organic Letters* 4(11):1867-1870; US6448433).

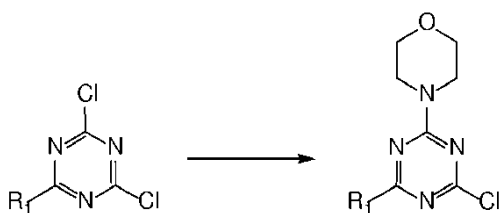
Procedimientos preparativos generales

Procedimiento general A. Sustitución de triazina:



Una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (1,00 g, 5,42 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente se trató con diisopropiletilamina (1,03 ml, 5,96 mmol, 1.1 eq.) y gota a gota con aminopiridina (1,1 eq.) y se agitó durante 2 h. El dioxano se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre H<sub>2</sub>O (15 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo más con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título.

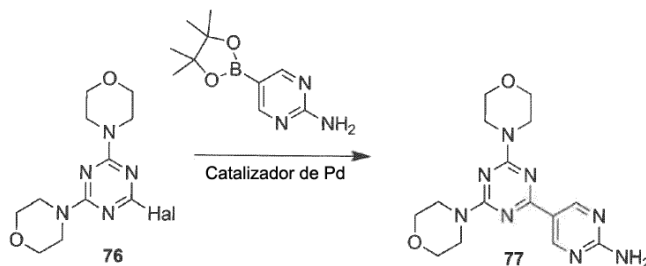
Procedimiento general A-1. Sustitución de triazina:



Una solución de los compuestos de bis-cloro-triazina (100 mg, 390  $\mu$ mol, 1,0 eq.) en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, se trató con diisopropiletilamina (0,10 ml, 590  $\mu$ mol, 1,5 eq.) y morfolina (0,05 ml, 590  $\mu$ mol, 1,5 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El dioxano se evaporó a vacío, y el residuo se repartió entre H<sub>2</sub>O (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo más con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x2 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto deseado.

Nota: para algunos compuestos era necesario añadir una cantidad adicional de morfolina (0.3 eq.) después de 12 h de tiempo de reacción y después la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 8 h.

Procedimiento general B. Acoplamiento de Suzuki:



La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para unir un heteroarilo cíclico a la posición 6 de la triazina (véase el esquema 7). En general, la 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina (77) se puede combinar con el éster de pinacol del ácido borónico (4.0 eq.) en 1,2-dimetoxietano y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (3:1) durante 15 minutos. Se añadió una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio, tal como dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (0,025 eq.) y se burbujeó argón en el recipiente de vidrio de alta presión que contenía la mezcla y se cerró herméticamente. Se puede usar una variedad de ácidos borónicos o ésteres borónicos en lugar del éster de pinacol borónico indicado. También, alternativamente, el nitrógeno de la pirimidin-2-amina se puede proteger, por ejemplo, con un grupo tetrahidropirano. Después, la mezcla de reacción se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 15 h o más, se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con mezcla de agua :  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  :  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $\text{NH}_4\text{OH}$  conc. 32% en agua) = 5 : 4 : 1,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice, o si era necesario por HPLC de fase inversa.

Métodos de separación

En los métodos de preparación de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas, se separan y/o purifican (en lo sucesivo separados) al grado de homogeneidad deseado por técnicas comunes en la materia. Típicamente, dichas separaciones implican extracción de múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier serie de métodos que incluyen, por ejemplo, métodos y aparatos de cromatografía de fase inversa y fase normal; de exclusión por tamaños; de intercambio iónico; líquida de presión alta, media y baja; analíticos de escala pequeña; cromatografía de lecho móvil simulado (SMB) y de capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida de escala pequeña.

Otra clase de métodos de separación implican el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o hacer separables de otra forma un producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, queladores selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los métodos de separación adecuados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de los materiales en medio ácido y básico en la extracción de múltiples fases, y similares. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (p. ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral, o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereoisómeros y conversión (p. ej., hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar usando una columna de HPLC quiral.

Un estereoisómero individual, p. ej., un enantiómero, sustancialmente exento de sus estereoisómeros, se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereoisómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales iónicas diastereoisómeras con compuestos quirales y separación por

5 cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoisómeros con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereoisómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

10 En el método (1), las sales diastereoisómeras se pueden formar por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que llevan grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoisómeras por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, dan como resultado la formación de las sales diastereoisómeras.

15 Alternativamente, por el método (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar una pareja de diastereoisómeros (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoisómeros se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereoisómeros e hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un método de determinación de la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, p. ej., cloroformiato de (-)-mentilo en presencia de base o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. *J. Org. Chem.* (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  la presencia de dos enantiómeros o diastereoisómeros atropoisómeros. Los diastereoisómeros estables de compuestos atropoisómeros se pueden separar y aislar por cromatografía normal y de fase inversa siguiendo métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropoisómeras (documento WO96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, *J. Chromatogr.*, (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

#### Administración de compuestos de la invención

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta adecuada para la afección que se va a tratar. Las rutas adecuadas incluyen la oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, que incluye perfusión o poner en contacto de otra forma el injerto con el inhibidor antes de trasplante. Se observará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsula, comprimido, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma farmacéutica unitaria inyectable, como se detalla más adelante.

40 Una dosis para tratar pacientes humanos puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula (Ib). Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día (diaria), dos veces al día (dos dosis diarias) o con más frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, pueden incluir factores de toxicidad en la dosis y el régimen de administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido se pueden ingerir diariamente o con menos frecuencia, durante un periodo de tiempo especificado. El régimen se puede repetir durante una serie de ciclos de terapia.

#### Métodos de tratamiento con compuestos de la invención

50 Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que incluyen, pero no se limitan a los caracterizados por la expresión en exceso de lípido quinasas, p. ej., la PI3 quinasa. Por consiguiente, otro aspecto de esta invención incluye métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que se pueden tratar o prevenir inhibiendo las lípido quinasas, incluyendo la PI3. En otra realización, el método comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ib), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Las enfermedades y afecciones que se pueden tratar según los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a cáncer, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de

5 inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunopatológicas que implican activación de linfocitos T y trastornos del SNC en un paciente. En una realización, un paciente humano se trata con un compuesto de fórmula (Ib) y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto de fórmula (Ib) está presente en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad de la PB quinasa.

10 Los cánceres que se pueden tratar según los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a cáncer de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, óseo, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia.

15 Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar según los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva.

20 Las enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar según los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

Las enfermedades inflamatorias que se pueden tratar según los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y reacciones de hipersensibilidad retrasada.

25 Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para usar en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece dicha enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y afecciones descritos en la presente memoria en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece dicho trastorno.

#### Formulaciones farmacéuticas

30 Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (que incluye el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención asociado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica, e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles y/o que se hinchan en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente y excipiente particular usado dependerá de los medios y propósitos para los que se esté aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes en general se seleccionan basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p. ej., PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes de sabor y otros aditivos que se sabe que proporcionan una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

50 Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, el fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto, p. ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejo conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos antes. El compuesto de la presente invención, típicamente se formula en formas farmacéuticas para proporcionar una dosis de fácil control del fármaco y permitir la observancia del paciente con el régimen prescrito.

55 La composición farmacéutica (o formulación) para aplicar, se puede envasar en una variedad de formas dependiendo del método usado para la administración del fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los recipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como frascos

(plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un montaje con cierre inviolable para prevenir el acceso inoportuno al contenido del envase. Además, el recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias adecuadas.

5 Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para diferentes vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ib) que tiene el grado de pureza deseado, se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa, la formulación se puede llevar a cabo mezclando a temperatura ambiente al pH  
10 adecuado y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones usadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

15 El compuesto de esta invención para usar en la presente memoria preferiblemente es estéril. En particular, las formulaciones para usar en la administración in vivo, deben ser estériles. Dicha esterilización se consigue fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

El compuesto normalmente se puede almacenar como una composición sólida, una formulación liofilizada o una solución acuosa.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán en una forma, es decir, en cantidades, concentraciones, posologías, curso de tiempo, vehículo y vía de administración, de acuerdo con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, la posología de la administración y otros factores conocidos para  
25 los profesionales médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar, vendrá dada por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Dicha cantidad preferiblemente es inferior a la cantidad que es tóxica para el hospedante o hace al hospedante significativamente más susceptible a la hemorragia.

30 Como propuesta general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado por vía parenteral, por dosis, estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

35 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes adecuados no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones usadas, e incluyen tampones tales como de fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio); cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquil-parebenos tales como metil o propil-parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol; polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o  
40 inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones que forman sales tales como sodio; complejos metálicos (p. ej., complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por  
45 técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de suministro de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

50 Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de fórmula (Ib). Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula (Ib), cuyas matrices están en forma de artículos moldeados, p. ej., películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de EE.UU. n° 3.,773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no  
55 degradables, ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli-(ácido D-(-)-hidroxibutírico).

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración detalladas en la presente memoria. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por

cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de un compuesto de fórmula (Ib) adecuadas para la administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (Ib).

Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente se pueden recubrir o ranurar y opcionalmente se formulan para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos.

Se pueden preparar para uso oral comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o de aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p. ej., cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de los compuestos de fórmula (Ib) dirigidos al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes de sabor, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con el excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos, son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o se pueden recubrir por técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Para el tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, p. ej., boca y piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como una pomada o crema tópica que contiene el o los principios activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% en p/p. Cuando se formula en una pomada, los principios activos se pueden usar con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano, 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones típicas pueden incluir convenientemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel y otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase de aceite de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, comprende convenientemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, está incluido un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes, componen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa componente la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa en aceite de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para usar en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de compuestos de fórmula (Ib) contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como un fosfátido natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., estearato polioxietilénico), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de sorbitán polioxietilénico). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de metilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes de sabor y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado antes. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o preparado como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se pueden usar de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de productos inyectables.

La cantidad del principio activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedante tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo, dirigida a la administración oral para seres humanos puede contener de aproximadamente a 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad adecuada y conveniente de un material vehículo, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (en peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar fácilmente cantidades medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa dirigida a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución, con el fin de que se produzca la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen colirios en donde el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo preferiblemente está presente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20% en p/p, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a 10% en p/p, por ejemplo aproximadamente 1,5% en p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; las pastillas comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y lavados bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (que incluye tamaños de partículas en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,1, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación por la boca, para así llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o de aceite del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco, se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales, y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora para el tratamiento o la profilaxis de trastornos descritos más adelante.

Las formulaciones para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador que contienen además del principio activo, vehículos tales como los que se sabe en la técnica que son adecuados.

Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo ampolla y viales sellados, y se pueden almacenar en una forma liofilizada que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para la inyección inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Las formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis de la unidad diaria, como se ha citado antes en la presente memoria, o una fracción adecuada de las mismas, del principio activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido antes junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles con el fin de administrar la composición, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por otra parte son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se administran por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

## Terapia de combinación

Los compuestos de la invención se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria, tal como un trastorno hiperproliferativo (p. ej., cáncer). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (Ib) se combina en una formulación de combinación farmacéutica o pauta posológica como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades antiproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (p. ej., cáncer). El segundo compuesto de la formulación de la combinación farmacéutica o pauta posológica preferiblemente tiene actividades complementarias al compuesto de fórmula (Ib), de modo que no se afectan de forma adversa entre sí. Dichos compuestos están adecuadamente presentes en cantidades que son eficaces para los fines previstos. En una realización, una composición de esta invención comprende un compuesto de fórmula (Ib), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, un derivado de N-óxido o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente quimioterapéutico como se describe en la presente memoria.

La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye coadministración, usando formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferiblemente hay un periodo de tiempo en el que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las usadas actualmente y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demuestra ser "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los principios activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta de usar los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede lograr cuando los principios activos: (1) se coformulan y administran o suministran simultáneamente en una formulación farmacéutica unitaria, combinada; (2) se suministran de forma alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia alternada, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran de forma secuencial, p. ej., mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternada se administra secuencialmente una dosis eficaz de cada principio activo, es decir, de forma seriada, mientras que en la terapia de combinación, las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

En una realización particular de la terapia antineoplásica, un compuesto de fórmula (Ib), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, derivado de N-óxido o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos, tal como se describe en la presente memoria, así como combinados con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención, comprenden por lo tanto la administración de al menos un compuesto de fórmula (Ib), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, derivado de N-óxido o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento del cáncer. Las cantidades del o de los compuestos de fórmula (Ib) y el o los otros agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos, se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

## Artículos de fabricación

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos antes. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, derivado de N-óxido o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto sobre o asociado con el recipiente. El término "prospecto" se usa para referirse a instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relacionadas con el uso de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, envases blíster, etc. El recipiente puede contener un compuesto de fórmula Ia-d o una formulación del mismo, que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede estar en una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de fórmula Ia-d. La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar una afección de elección, tal como el cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente que se va a tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o suceso neurotraumático. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de fórmula Ia-d se puede usar para tratar un trastorno que resulta del crecimiento de células anómalo. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que



comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales convenientes desde un punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

5 El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de fórmula Ia-d y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de fórmula Ia-d y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesite.

10 En otra realización, los kits son adecuados para suministrar formas orales sólidas de un compuesto de fórmula Ia-d, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit preferiblemente incluye una serie de dosis unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosis orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase blíster". Los envases blíster son bien conocidos en la industria del acondicionamiento y se usan ampliamente para el acondicionamiento de formas farmacéuticas unitarias. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda para la memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un calendario que designa los días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosis.

15 De acuerdo con una realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula Ia-d contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Alternativa o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales convenientes desde un punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

20 En algunas realizaciones en donde el kit comprende una composición de fórmula Ia-d y un segundo agente terapéutico, el kit comprende un recipiente para contener las composiciones por separado tal como un frasco dividido o un paquete de lámina metalizada dividida, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un solo recipiente sin dividir. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas farmacéuticas (p. ej., oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de administración, o cuando el médico que prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

#### Ejemplo de evaluación biológica

35 La determinación del potencial para dirigirse a las quinasas PI3K/relacionadas con PI3K (PIKK) de un compuesto de fórmula I, es posible por una serie de métodos de detección directos e indirectos. Se ensayó en algunos compuestos de ejemplo descritos en la presente memoria, su actividad de bloqueo de fosfo-PKB y su actividad in vitro contra células tumorales. El intervalo de actividades de fosfo-PKB era de menos de 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10  $\mu$ M (micromolar). Otros compuestos de ejemplo de la invención tenían valores de  $CI_{50}$  de la actividad de bloqueo de fosfo-PKB menores de 10 nM. Algunos compuestos de la invención tenían valores de  $CI_{50}$  de la actividad basada en células tumorales menor de 100 nM.

40 La actividad citotóxica o citostática de los compuestos de ejemplo de fórmula I se midió: estableciendo una línea de células tumorales de mamífero que proliferaban en un medio de cultivo celular, añadiendo un compuesto de fórmula I, cultivando las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 3 días; y midiendo la viabilidad celular. Los ensayos basados en células se usaron para medir la viabilidad, es decir, la proliferación ( $CI_{50}$ ), citotoxicidad ( $CE_{50}$ ), y la inducción de apoptosis (activación de caspasa).

45 La potencia in vitro de los compuestos de fórmula I se midió por el ensayo Western en célula diseñado en los laboratorios de una Universidad de Basilea. Este método de ensayo se llevó a cabo en formatos de placa de microvaloración, haciendo que se pudiera llevar a cribado de alto rendimiento (HTS). Se añadieron inhibidores al medio y se incubaron. Se incubaron anticuerpos diluidos en PBS/T contra pPKB Ser473 (Cell Signalling) y PKB (regalo de E.Hirsch) o pS6 Ser 235/236 (Cell Signalling) durante la noche, y después se aplicaron anticuerpos secundarios con marcadores fluorescentes (LI-COR) y las placas se leyeron en un lector Odyssey para detectar las relaciones de pPKB/PKB.

Los siguientes compuestos han mostrado actividades biológicas particularmente interesantes:

- 4,4'-(6-(piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina,
- 55 - 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-ol,
- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina,

- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina,
- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina,
- N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)acetamida,
- 5 - N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida,
- N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetamida,
- N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida,
- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina.

10 Entre los compuestos citados antes la 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina y 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina tienen excelentes propiedades biológicas que los hacen muy prometedores como agentes terapéuticos (véase la tabla 2 a continuación).

### Descripción detallada de la invención

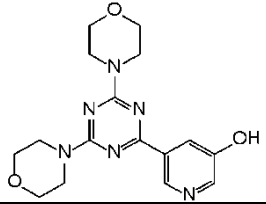
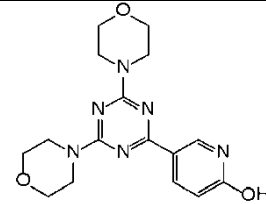
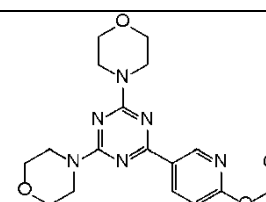
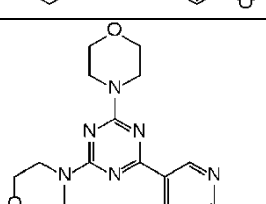
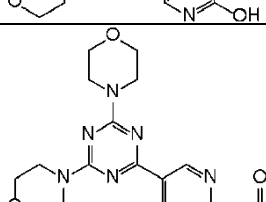
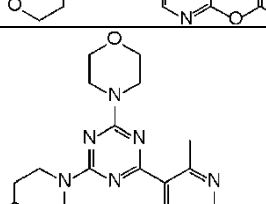
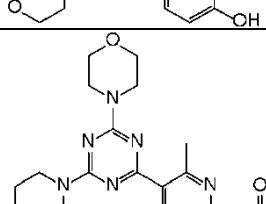
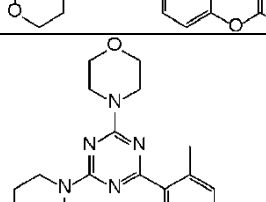
La invención se describirá ahora de una forma más detallada en relación con las realizaciones específicas y ejemplos de la invención, que tienen un carácter ilustrativo pero no limitante.

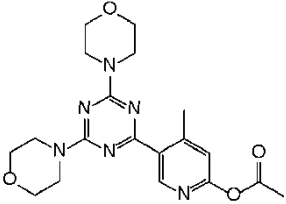
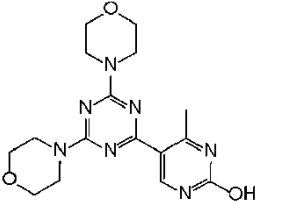
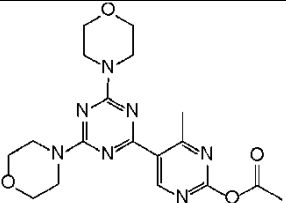
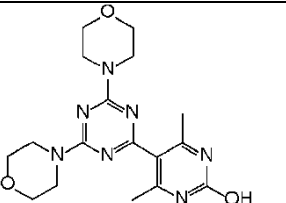
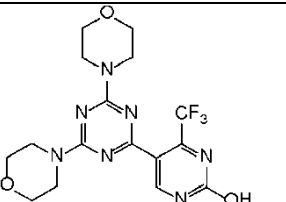
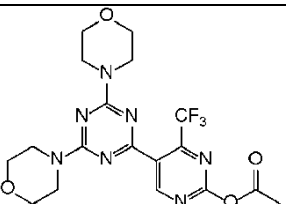
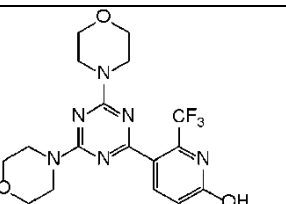
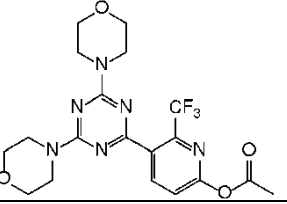
- 15 La tabla 1 da las estructuras y los correspondientes nombres IUPAC (usando ChemDraw Ultra, Versión 11.0.1 así como las versiones superior e inferior del programa, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) de los compuestos de ejemplo N° 1-259 de fórmula (Ia), (Ib) o (Id).

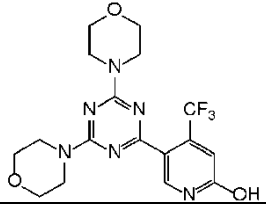
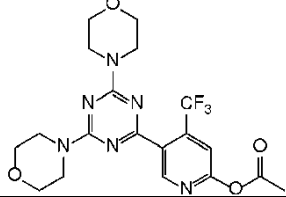
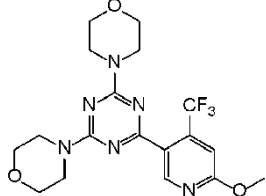
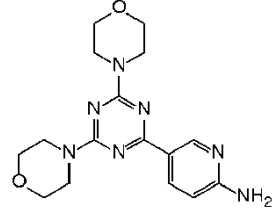
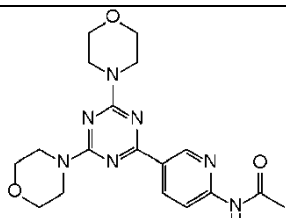
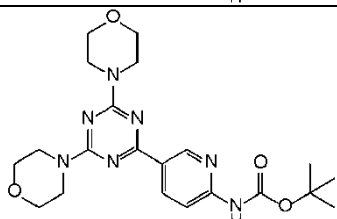
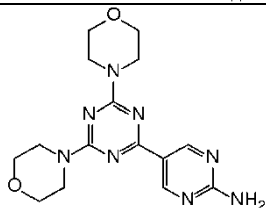
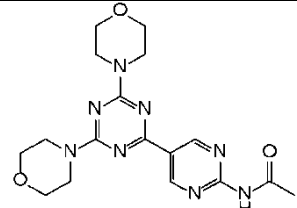
Tabla 1

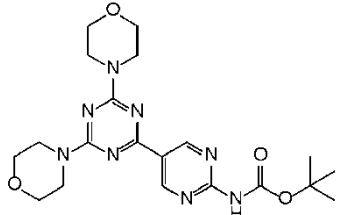
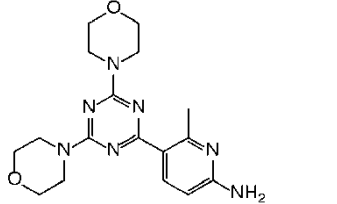
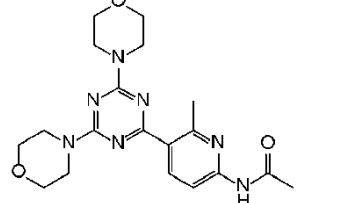
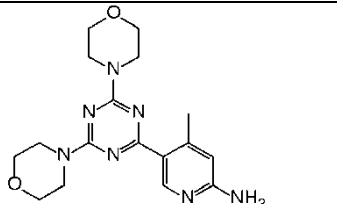
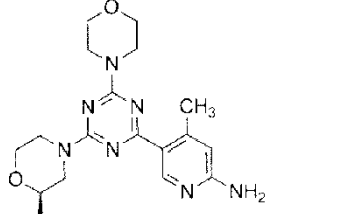
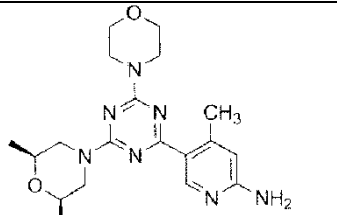
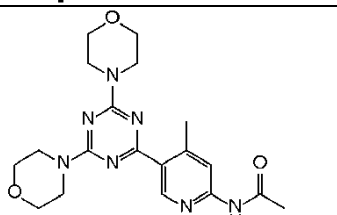
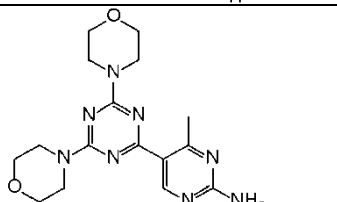
Cpto N°	Estructura	Nombre
1		4,4'-(6-(piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
2		4,4'-(6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
3		4,4'-(6-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
4		4,4'-(6-(4-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

ES 2 609 296 T3

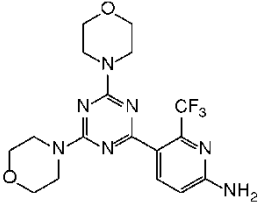
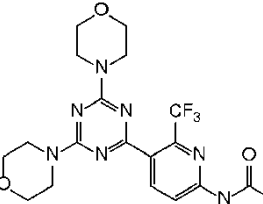
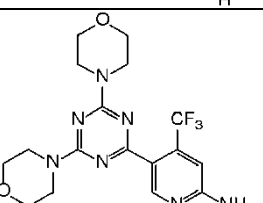
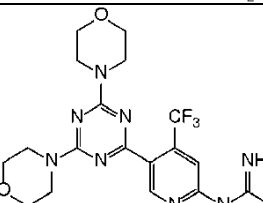
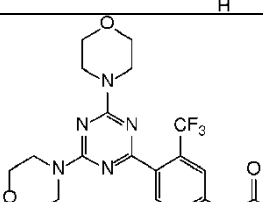
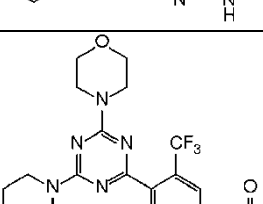
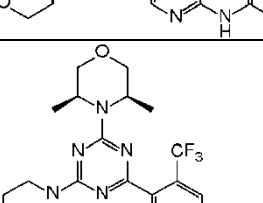
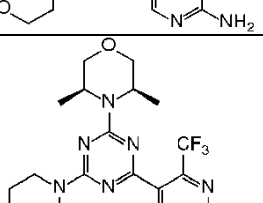
Cpto N°	Estructura	Nombre
11		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-ol
16		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ol
17		acetato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilo
18		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-ol
19		acetato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-ilo
20		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-6-metilpiridin-2-ol
21		acetato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-6-metilpiridin-2-ilo
22		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiridin-2-ol

Cpto N°	Estructura	Nombre
23		acetato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiridin-2-ilo
24		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpirimidin-2-ol
25		acetato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpirimidin-2-ilo
26		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-ol
27		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-ol
29		acetato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo
30		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-ol
31		acetato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-ilo

Cpto N°	Estructura	Nombre
32		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-ol
33		acetato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-ilo
34		4,4'-(6-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
35		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina
36		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)acetamida
37		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo
38		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amina
39		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida

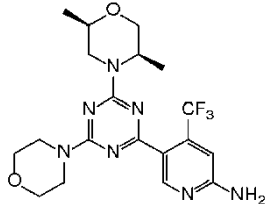
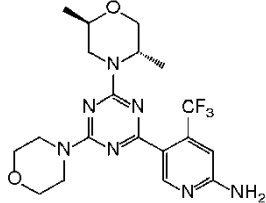
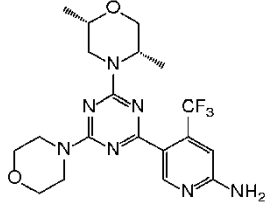
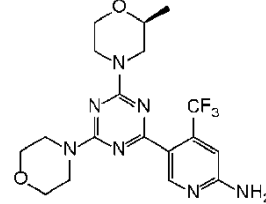
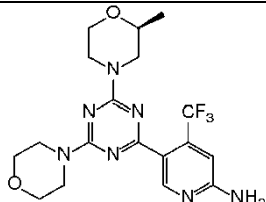
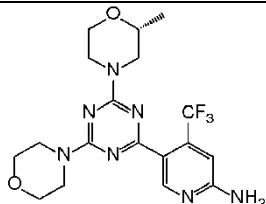
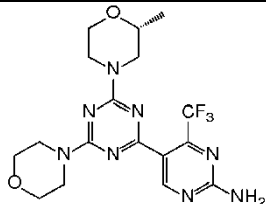
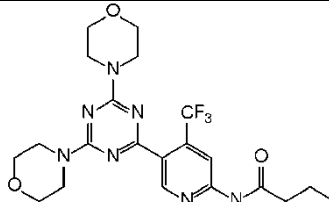
Cpto N°	Estructura	Nombre
40		5-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butilo
41		5-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-6-metilpiridin-2-amina
42		N-(5-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-6-metilpiridin-2-il)acetamida
43		5-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiridin-2-amina
43.3		(R)-4-metil-5-(4-(2-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina
43.4		5-(4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiridin-2-amina
44		N-(5-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiridin-2-il)acetamida
45		5-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina

Cpto N°	Estructura	Nombre
45.1		(R)-4-metil-5-(4-(2-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amina
45.2		5-(4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpirimidin-2-amina
46		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpirimidin-2-il)acetamida
47		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
47a		1-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)guanidina
48		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetamida
49		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butilo

Cpto N°	Estructura	Nombre
52		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina
53		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida
54		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
54a		1-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)guanidina
55		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida
56		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo
59		5-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
60		5-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



Cpto N°	Estructura	Nombre
61		5-(4-((3R,5R)-3,5-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
62		5-(4-((3R,5R)-3,5-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
63		(R)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
64		(S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
65		5-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
66		5-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
67		5-(4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
68		5-(4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

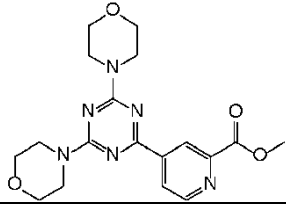
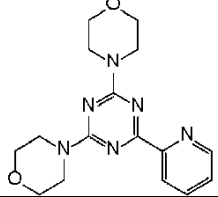
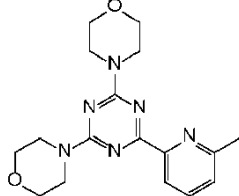
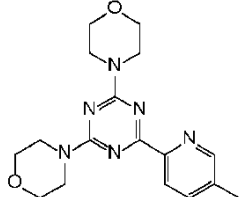
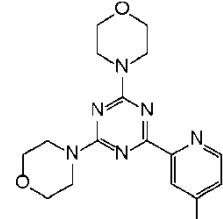
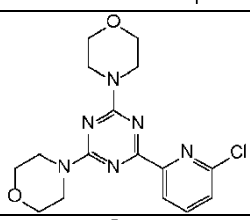
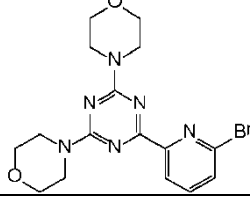
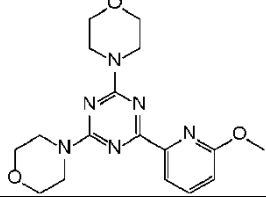
Cpto N°	Estructura	Nombre
69		5-(4-((2R,5R)-2,5-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
70		5-(4-((2R,5S)-2,5-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
71		5-(4-((2S,5S)-2,5-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
72		(S)-5-(4-(2-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
73		(S)-5-(4-(2-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
74		(R)-5-(4-(2-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
75		(R)-5-(4-(2-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
76		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)butiramida

Cpto N°	Estructura	Nombre
77		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)pentanamida
78		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)hexanamida
79		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)heptanamida
80		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)heptanamida
81		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-il)heptanamida
82		N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida
83		ácido 2-(2-(2-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etoxi)acético

Cpto N°	Estructura	Nombre
84		N-(2-aminoetil)-2-(2-(2-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)-2-oxoetoxi)etoxi)acetamida
85		Bodipy = molécula marcadora
86		N-(2-(2-(2-(2-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)-2-oxoetoxi)etoxi)acetamido)etil)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida Biotina = molécula marcadora
87		 = polímeros en fase sólida
99		4,4'-(6-(2-bromopiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
100		(3-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)metanamina
101		4,4'-(6-(5-bromopiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

Cpto N°	Estructura	Nombre
102		4,4'-(6-(2-cloropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
103		4,4'-(6-(6-cloropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
104		4,4'-(6-(6-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
105		4,4'-(6-(6-nitropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
113		4,4'-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
114		4,4'-(6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
115		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina
135		4,4'-(6-(2-(piperazin-1-il)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

Cpto N°	Estructura	Nombre
136		4,4'-(6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
137		1-(6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona
158		4,4'-(6-(6-cloropiridazin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
159		4,4'-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
160		4-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina
161		4,4'-(6-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
162		4-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)picolinonitrilo
163		4-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)picolinamida

Cpto N°	Estructura	Nombre
164		4-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)picolinato de metilo
165		4,4'-(6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
166		4,4'-(6-(6-metilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
167		4,4'-(6-(5-metilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
168		4,4'-(6-(4-metilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
169		4,4'-(6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
170		4,4'-(6-(6-bromopiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
171		4,4'-(6-(6-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

Cpto N°	Estructura	Nombre
172		4,4'-(6-(5-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
173		4,4'-(6-(6-etoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
174		4,4'-(6-(6-propoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
175		4,4'-(6-(6-isopropoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
176		4,4'-(6-(6-terc-butoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
177		4,4'-(6-(6-ciclobutoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
178		4,4'-(6-(6-(ciclopentiloxi)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
179		4,4'-(6-(6-(tetrahidrofurano-3-iloxi)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

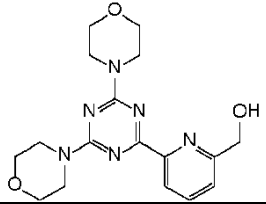
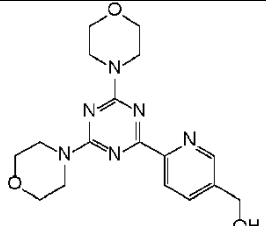
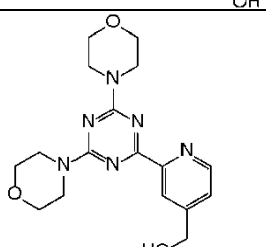
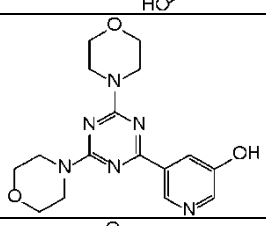
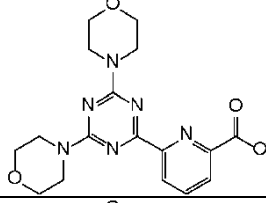
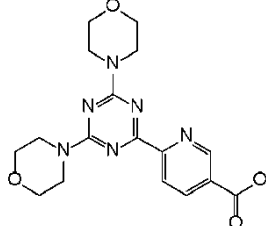
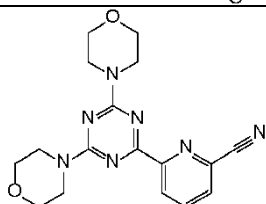
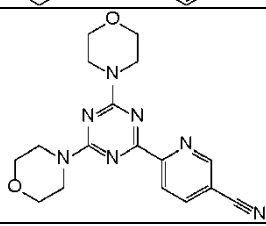


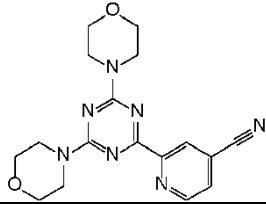
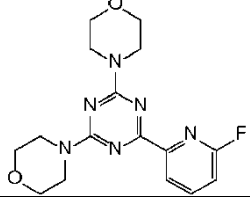
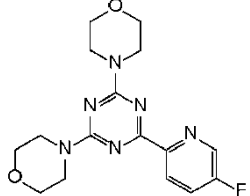
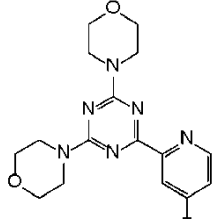
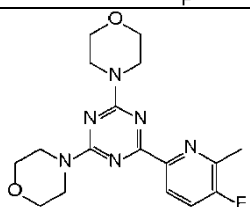
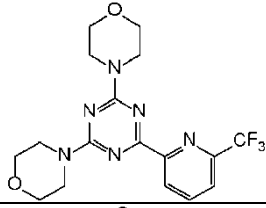
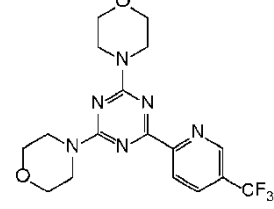
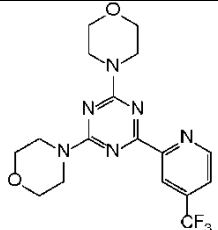
Cpto N°	Estructura	Nombre
180		4,4'-(6-(6-(ciclohexiloxi)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
181		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina
182		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ol
183		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-amina
184		N-(6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-il)acetamida
184		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo
185		2-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-4-amina
186		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina

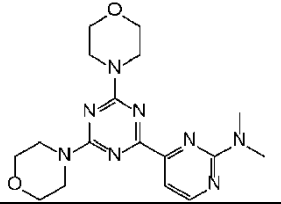
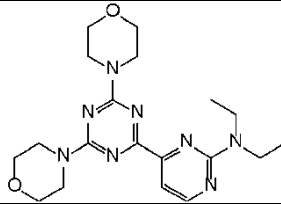
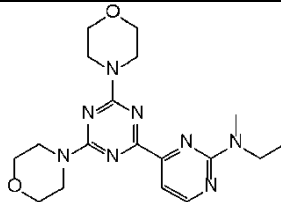
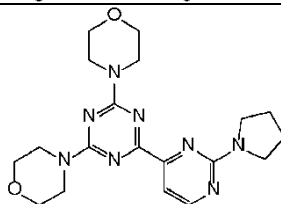
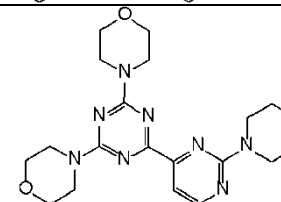
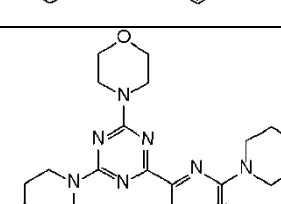
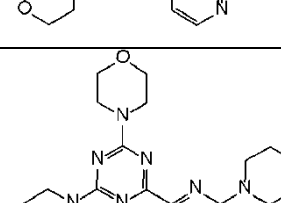
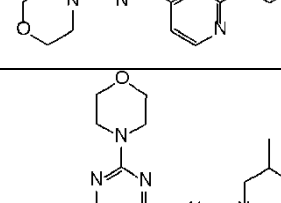
Cpto N°	Estructura	Nombre
187		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N-etil-N-metilpiridin-2-amina
188		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dietilpiridin-2-amina
189		4,4'-(6-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
190		4,4'-(6-(6-(piperidin-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
191		4,4'-(6-(6-(morfolinopiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
192		4,4'-(6-(6-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
193		4,4'-(6-(6-(3-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
194		4,4'-(6-(6-(2-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

Cpto N°	Estructura	Nombre
195		4-(6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
196		4,4'-(6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
197		1-(6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona
198		1-(6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piperidin-2-ona
199		1-(6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona
200		4,4'-(6-(6-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
201		4,4'-(6-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
202		4,4'-(6-(6-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

Cpto N°	Estructura	Nombre
203		4,4'-(6-(6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
204		4,4'-(6-(6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
205		4,4'-(6-(6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
206		4,4'-(6-(6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
207		4,4'-(6-(4-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
208		4,4'-(6-(5-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
209		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-ol
210		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

Cpto N°	Estructura	Nombre
211		(6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)metanol
212		(6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-il)metanol
213		(2-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-4-il)metanol
214		5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-ol
215		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)picolinato de metilo
216		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)nicotinato de metilo
217		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)picolinonitrilo
218		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)nicotinonitrilo

Cpto N°	Estructura	Nombre
219		2-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)isonicotinonitrilo
220		4,4'-(6-(6-fluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
221		4,4'-(6-(5-fluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
222		4,4'-(6-(4-fluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
223		4,4'-(6-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
224		4,4'-(6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
225		4,4'-(6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
226		4,4'-(6-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

Cpto N°	Estructura	Nombre
227		4-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina
228		4-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dietilpirimidin-2-amina
229		4-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-N-etil-N-metilpirimidin-2-amina
230		4,4'-(6-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
231		4,4'-(6-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
232		4,4'-(6-(2-(morfolinopirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
233		4,4'-(6-(2-(4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
234		4,4'-(6-(2-(3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

Cpto N°	Estructura	Nombre
235		4,4'-(6-(2-(2-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
236		4,4'-(6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
237		4,4'-(6-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
238		4,4'-(6-(2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
239		4,4'-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
240		4,4'-(6-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
241		4,4'-(6-(2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
242		4,4'-(6-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina



Cpto N°	Estructura	Nombre
243		4,4'-(6-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
244		1-(4-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-il)piridin-2(1H)-ona
245		4-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidine-2-carbonitrilo
246		4,4'-(6-(2-metoxipirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
247		4,4'-(6-(2-etoxipirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
248		4,4'-(6-(2-propoxipirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
249		4,4'-(6-(2-isopropoxipirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
250		4,4'-(6-(2-terc-butoxipirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

Cpto N°	Estructura	Nombre
251		4,4'-(6-(2-(ciclopentiloxi)pirimidin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
252		4,4'-(6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
253		6-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina
254		4,4'-(6-(6-(1H-imidazol-1-il)piridazin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
255		4,4'-(6-(6-(1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
256		4,4'-(6-(6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridazin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina
259		4,4'-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina

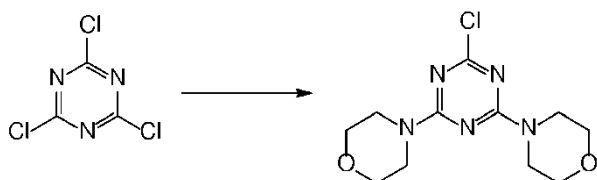
### Ejemplos de preparación de compuestos de la invención

Las reacciones químicas descritas en los ejemplos se pueden adaptar fácilmente para preparar una serie de otros inhibidores de la lípido quinasa de la invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se considera que están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no

ilustrados según la invención se puede llevar a cabo con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, p. ej., protegiendo de forma adecuada grupos que interfieren, usando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en la presente memoria o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Fluorochem, Acros, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin más purificación salvo que se indique lo contrario. Las reacciones expuestas a continuación se hicieron en general con una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo que se exponga otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción típicamente estaban equipados con un septum de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando gel de sílice Merck. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se registraron en un instrumento Bruker que trabajaba a 400 MHz, 500 MHz y 600 MHz. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se obtuvieron en soluciones deuteradas de  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Cl}_6$ -DMSO,  $\text{CH}_3\text{OD}$  o  $d_6$ -acetona (se dan en ppm), usando cloroformo como el patrón de referencia (7,25 ppm) o TMS (0 ppm). Cuando se dan multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), an. (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se da, se dan en Hertz (Hz).

#### Ejemplo P1 (ejemplo de referencia)



4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina:

Se disolvió cloruro cianúrico (1,00 g, 5,42 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se añadió lentamente morfolina (2,11 ml, 24,4 mmol, 4,5 eq.) a la mezcla de reacción a  $0^\circ\text{C}$ , se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura, se vertió en agua y el precipitado incoloro se filtró, se lavó con hexano y éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (860 mg, 56%).

Datos analíticos:

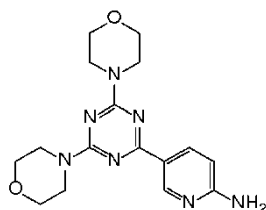
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,78-3,69 (16H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,10, 164,88, 67,28, 66,98, 44,23.

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 286, encontrado 360.

Análisis de rayos X: la estructura de la 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina se confirmó por análisis de rayos X.

#### Ejemplo P2



5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina:

Si siguiendo el procedimiento general A, la 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina se acopló con el éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico con un tiempo de reacción de 15 h. La cromatografía (cloruro de metileno/metanol 97:3) dio 69% del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

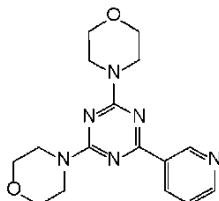
Datos analíticos:

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,36 (dd,  $J = 2,28, 8,59$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,87- 3,73 (m, 16H), 2,22 (s, 1H), 1,23 (s, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,42, 165,37, 160,56, 150,02, 138,31, 123,91, 107,89, 67,27, 44,01, 25,27.

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 344,38, encontrado 344,30.

**Ejemplo P8**



5 4,4'-(6-(piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina:

Siguiendo el procedimiento general A, la 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina se acopló con el éster de pinacol del ácido 3-piridinaborónico con un tiempo de reacción de 15 h. La cromatografía (hexano/acetato de etilo 1:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

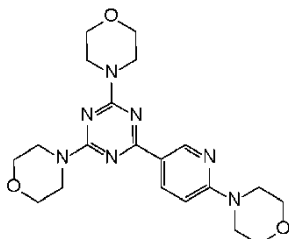
Datos analíticos:

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,53 (s, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 3,92-3,75 (m, 1 H), 1,92 (s, 1 H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,24, 165,40, 152,25, 150,54, 136,04, 133,24, 123,40, 67,23, 44,06.

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 329,16, encontrado 329,20.

**Ejemplo P9**



15 4,4'-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina:

Siguiendo el procedimiento general A, la 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina se acopló con el éster de pinacol del ácido 6-(morfolin-4-il)piridina-3-borónico con un tiempo de reacción de 15 h. La cromatografía (hexano/etilo acetato de 1:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

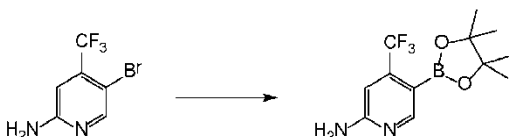
20 Datos analíticos:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,19-9,18 (m, 1 H), 8,39 (dd, J = 2,40, 8,97 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 3,87-3,81 (m, 12H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 8H), 3,62 (t, J = 4,92, 4H), 1,66 (s, 1 H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,49, 165,40, 161,08, 149,99, 137,78, 123,05, 105,67, 67,27, 67,08, 45,68, 44,02.

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 414,22, encontrado 414,40.

25 **Ejemplo P10**



5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina:

30 En un matraz seco de 25 ml se añadió 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (300 mg, 1,24 mmol, 1,0 eq.), acetato de potasio (366 mg, 3,73 mmol, 3,0 eq.), bis(pinacolato)diborano (348 mg, 1,37 mmol, 1,1 eq.) y dioxano (8 ml). Se burbujó argón a través de la solución durante 15 minutos, momento en el que se añadió complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfo)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (50,8 mg, 60 μmol, 0,05 eq.). La reacción se calentó a

reflujo en un baño de aceite a 115°C durante 8 h en argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, el dioxano se separó a vacío. Se añadió acetato de etilo y la suspensión resultante se trató con ultrasonidos y se filtró. Se usó acetato de etilo adicional para lavar el sólido. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el material bruto se purificó parcialmente por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 6:4). Después de eliminar el disolvente, se añadió hexano, se decantó y el sólido incoloro resultante se secó con alto vacío durante tres días.

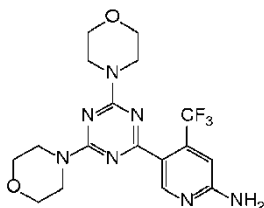
Datos analíticos:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,86 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,27 (s, 2H), 1,24 (s, 2H).

<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -64,24.

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 289,13, encontrado 289,10.

### Ejemplo P11



5-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina:

Siguiendo el procedimiento general A, la 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina se acopló con la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina con un tiempo de reacción de 15 h. La cromatografía (diclorometano/metanol 97:3) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Datos analíticos:

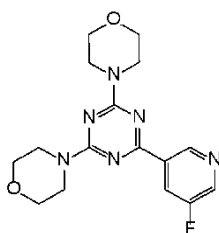
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,71 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,93 (s, 2H), 3,85-3,73 (m, 16H), 1,73 (s, 1 H), 1,24 (s, 1 H).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,90, 164,71, 159,49, 152,65, 138,30, 122,34, 105,40, 105,35, 66,81, 43,59, 24,87.

<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -60,95.

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 412,16, encontrado 412,20.

### Ejemplo P12



4,4'-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina:

Siguiendo el procedimiento general A, la 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina se acopló con el éster de pinacol del ácido 3-fluoropiridina-5-borónico con un tiempo de reacción de 15 h. La cromatografía (hexano/acetato de etilo 1:1) dio 31% del compuesto del título.

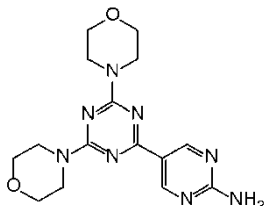
Datos analíticos:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,36-9,35 (m, 1 H), 8,55 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 8,31-8,28 (m, 1 H), 3,94-3,75 (m, 16H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,30, 146,30, 142,65, 140,68, 140,45, 122,69, 122,50, 67,29, 67,20, 44,04.

<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -128,86, -128,88.

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 347,16, encontrado 347,50.

**Ejemplo P13**

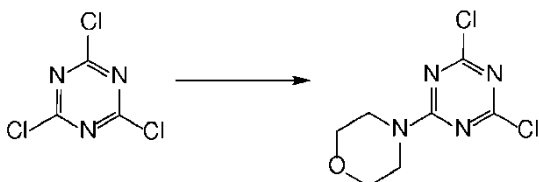
5-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amina:

5 Siguiendo el procedimiento general A, la 4,4'-(6-cloro-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina se acopló con el éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidine-5-borónico con un tiempo de reacción de 17 h. La cromatografía (hexano/acetato de etilo 1:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Datos analíticos:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,17 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,87-3,74 (m, 17H), 1,63 (s, 3H).

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 345,17, encontrado 345,80.

**Ejemplo P32**

4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina:

15 Se disolvió cloruro cianúrico (10,0 g, 54,2 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de metileno (60 ml) y se añadió lentamente morfolina (4,70 ml, 54,2 mmol, 1,0 eq.) (gota a gota) a la mezcla de reacción a -50°C, se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura y se vertió en agua. Después de extracción con cloruro de metileno y acetato de etilo (2x), las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación adicional se hizo por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,56 g, 28%).

Datos analíticos:

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,76-3,74 (8H, m).

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+Na]<sup>+</sup> (258); encontrado 258.

Análisis de rayos X: la estructura del compuesto del título se confirmó por análisis de rayos X.

Método alternativo 1 para la síntesis de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina según el documento EP1020462B1:

25 Se disolvió cloruro cianúrico (10,0 g, 54,0 mmol) en acetona (100 ml) a -5°C, se añadió lentamente gota a gota trietilamina (4,70 ml, 49,0 mmol) y además se añadió lentamente, gota a gota, morfolina (7,50 g, 54,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora y después se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de la reacción se vertió en agua (500 ml). Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con cantidades en trazas de acetona y se secaron para obtener 9,70 g (rendimiento: 69%) de 2,4-dicloro-6-morfolino-1,3,5-triazina en forma de cristales incoloros con punto de fusión de 155°C-157°C.

30 Método alternativo 2 para la síntesis de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina según el documento EP1020462B1:

35 Una solución acuosa de morfolina (120 mmol, 2,0 eq.) se añadió lentamente gota a gota a una solución de cloruro cianúrico (60,2 mmol, 1,0 eq.) en éter dimetílico del etilenglicol (130 ml) de -15°C a -5°C. La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 20 h. Después de separar el disolvente, el residuo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (Rendimiento: 63%).

Datos analíticos:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,60-3,80 (8H, m).

## ES 2 609 296 T3

ESI-MS (70 eV, m/z): calculado para  $C_7H_8Cl_2N_4O [M^+]$  (234); encontrado 234.

Análisis de rayos X: la estructura del compuesto del título se confirmó por análisis de rayos X.

Ensayo de inhibición de Western en célula (protocolo para la detección de fosfo-PKB/PKB en melanoma A2058):

5 La eficacia inhibidora de los compuestos de fórmula I se midió por un ensayo en células que usa el siguiente protocolo:

10 Se pusieron células en placas ViewPlate de 96 pocillos negras (Packard) 24 horas antes del experimento. Se añadieron el inhibidor o DMSO como control al medio (cada muestra por duplicado) y se incubaron durante 3 horas. Se aplicó paraformaldehído al 4% durante 20 minutos a temperatura ambiente para fijar las células. Después de lavar con PBS/Triton al 0,1%/X-100, se llevó a cabo el bloqueo con suero de cabra al 10% en PBS durante 1 hora. En un agitador, se incubaron anticuerpos diluidos en PBS contra pPKB Ser473 (Cell Signalling) y PKB (regalo de E.Hirsch) o pS6 Ser 235/236 (Cell Signalling) durante la noche a 4°C. Después de lavar con PBS, se aplicaron anticuerpos secundarios con marcadores fluorescentes (LI-COR) diluidos en PBS a temperatura ambiente en la oscuridad. Las placas se lavaron con PBS antes de leerlas en un lector Odyssey.

Día 0

- 15
1. Poner en placa 80.000 células/pocillo en una placa ViewPlate de 96 pocillos negra Packard.
  2. Añadir con la pipeta multicanales 200 µl de la suspensión celular por pocillo.
  3. Comprobar con el microscopio la homogeneidad de la placa.
  4. Incubar las células 24 horas.

Día 1

- 20
1. Descartar con cuidado el medio y rellenar los pocillos con 100 µl de medio. Comprobar con el microscopio la pérdida de células.
  2. Añadir 1 µl de 100x DMSO concentrado o inhibidor.
  3. Incubar durante 3 horas a 37°.
  4. Añadir 60 µl de para-formaldehído al 10% (final 4%) e incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos.
- 25
5. Lavar 3 x 5 minutos con (200 µl) PBS/ Triton al 0,1%/X-100.
  6. Bloquear 60 minutos con (100 µl) de FCS al 10% en PBS a temperatura ambiente.
  7. Incubar durante la noche con 50 µl de pPKB Ser473 (1:500) y PKB (1:500) o pS6 Ser 235/236 (1:500) en PBS a 4°C en un agitador.

Día 2

- 30
1. Lavar 3 x 5 minutos con PBS.
  2. Incubar 60 minutos con 50 µl de anticuerpo secundario anti-IRDye800 de conejo (1:800) y anti-IRDye680 de ratón (1:500) en PBS a temperatura ambiente en la oscuridad en un agitador.
  3. Lavar 3 x 5 minutos con PBS.
  4. Leer la placa en un lector Odyssey.

35 Reactivos:

ViewPlate Packard (negro) nº 6005225

Anti-fosfo-PKB Ser 473 (Cell Signaling cat. 4058)

Anti-PKB (regalo de E. Hirsch, Torino)

Anti-pS6 Ser235/236 (Cell Signaling cat. 4856)

40 Anticuerpo de cabra anti-IRDye 800 CW de conejo (LI-COR cat. 926-32211)

Anticuerpo de cabra anti-IRDye 680 de ratón (LI-COR cat. 926-32220)

Ejemplos del ensayo de inhibición Western en célula:

Cuanto mayor era la PKB fosforilada medida en el escáner Odyssey, más altos eran los valores de pPKB/PKB, es decir, menor fuerte era la inhibición de la señalización. En la tabla 3 se representa un resumen de los resultados obtenidos para algunos compuestos de ejemplo.

- 5 La valoración de la permeabilidad de compuestos se interpretó indirectamente usando este ensayo. Los compuestos se aplicaron a la superficie apical de monocapas de células y se pudo interpretar la permeación del compuesto en el compartimento celular midiendo la inhibición de las PI3K.

Tabla 2: Algunos de los inhibidores de PI3K biológicamente activos:

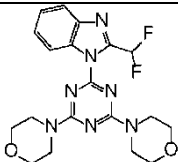
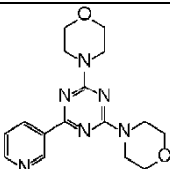
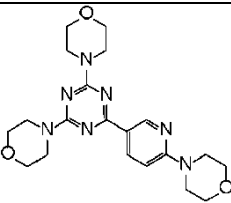
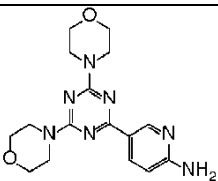
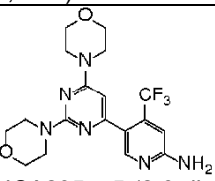
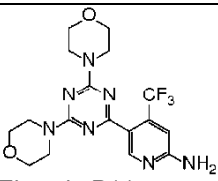
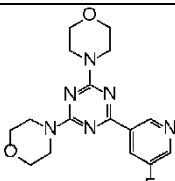
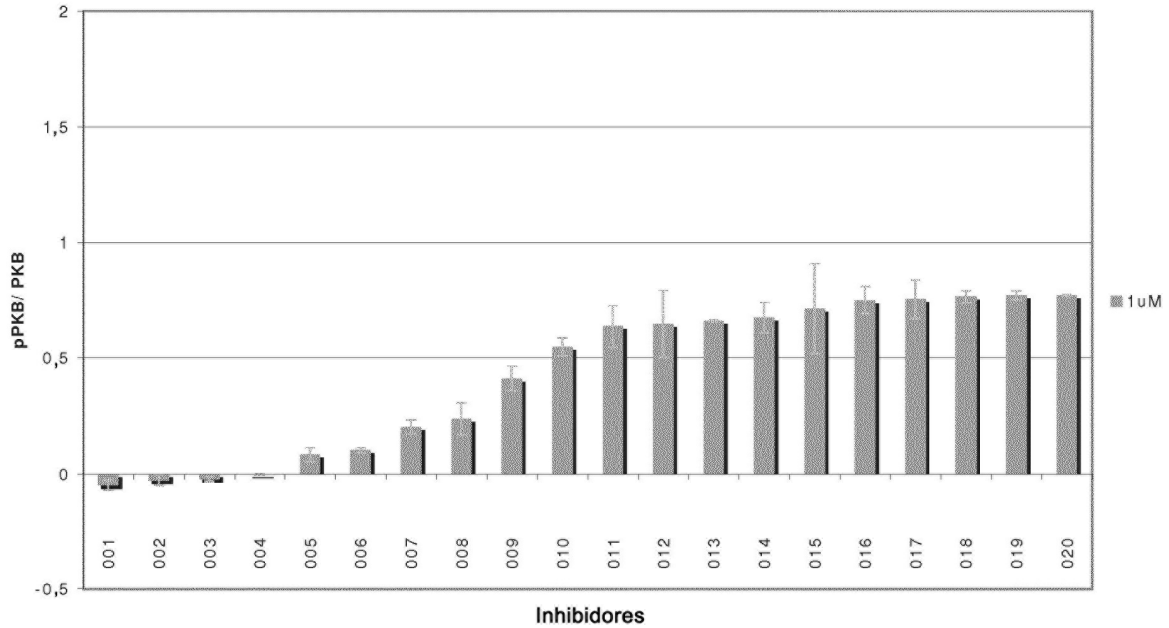
 <p>(ZSTK474) era un compuesto de triazina de referencia para los experimentos (IP de Zenyaku) 4,4'-(6-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina</p>		
	 <p>Ejemplo P8 4,4'-(6-(piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina</p>	 <p>Ejemplo P9 4,4'-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina</p>
 <p>Ejemplo P2 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina</p>		 <p>NCA235 o 5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina era un compuesto de pirimidina de referencia para los experimento (IP de Novartis)</p>
 <p>Ejemplo P11 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina</p>	 <p>Ejemplo P12 4,4'-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina</p>	



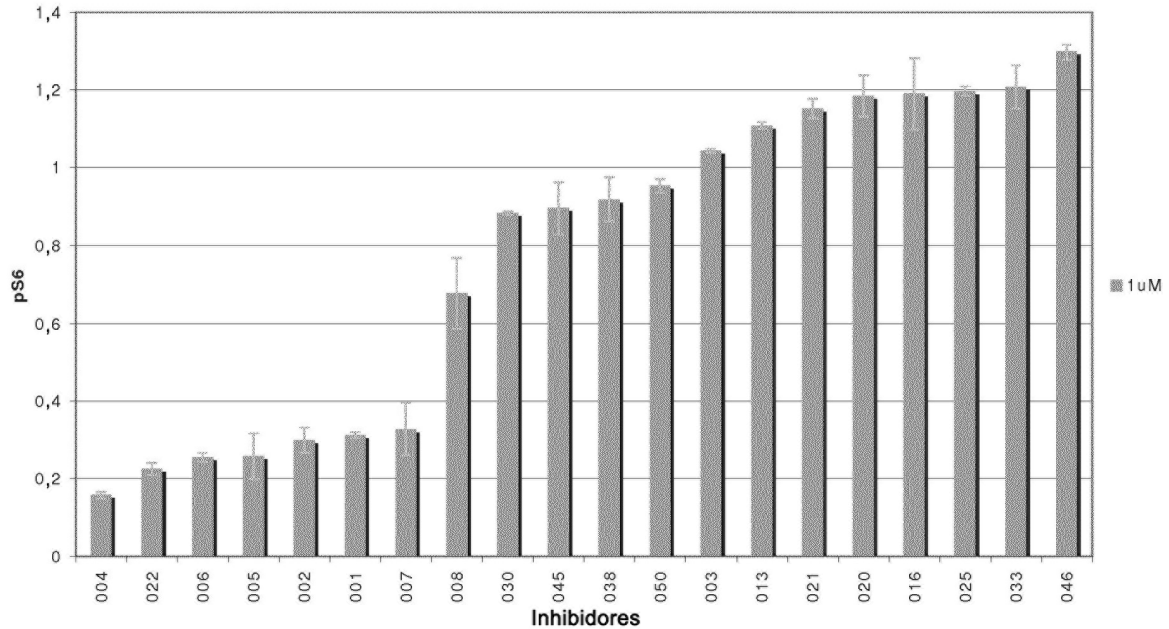
Tabla 3:

Ejemplo	A2058	A2058	A2058	A2058	1205lu	1205lu
	pPKB/PKB	pPKB/PKB	pS6	pS6	pS6	pS6
	1uM	10uM	1uM	10uM	1uM	10uM
ZSTK474	++++	++++	+++	+++	++(+)	+++
P2	-	++++				
P3	++	++++	+++		+++	
P4	-	+++				
P6	-	-				
P7	-	-				
P8	+	++++	+(+)		-	
P9	-	-				
NCA235	+++(+)	++++	+	++		
P11	++++	++++	+++(+)	+++(+)		
P12	-	+(+)	-	(+)		

Resumen de los 20 mejores inhibidores en concentración 1 μM



Resumen de los 20 mejores inhibidores en concentración 1 μM



La descripción anterior se considera solo ilustrativa de los principios de la invención. Además, puesto que numerosas modificaciones y cambios serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, no se desea limitar la invención a la construcción y procedimiento exactos mostrados como se han descrito antes. Por consiguiente, todas las modificaciones y equivalentes adecuados se puede considerar que están dentro del alcance de la invención como se define por las siguientes reivindicaciones.

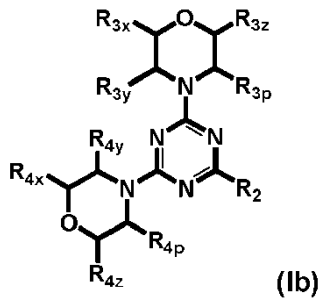
5

Las palabras “comprende”, “que comprende”, “incluyen”, “que incluye” e “incluye” cuando se usan en esta memoria descriptiva y siguientes reivindicaciones, se pretende que especifiquen la presencia de características, números enteros, componentes o etapas expuestas, pero no excluyen la presencia o adición de una o más de otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

10

REIVINDICACIONES

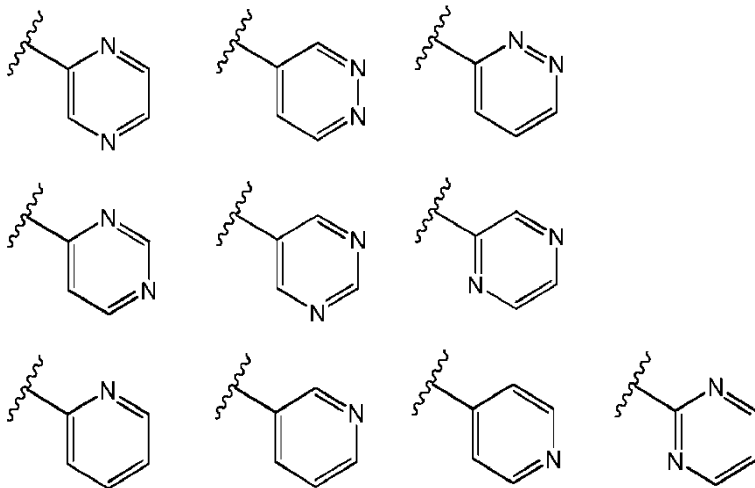
1. Un compuesto que tiene la fórmula (Ib):



5 y sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R<sub>2</sub> es

un grupo monocíclico de estructura



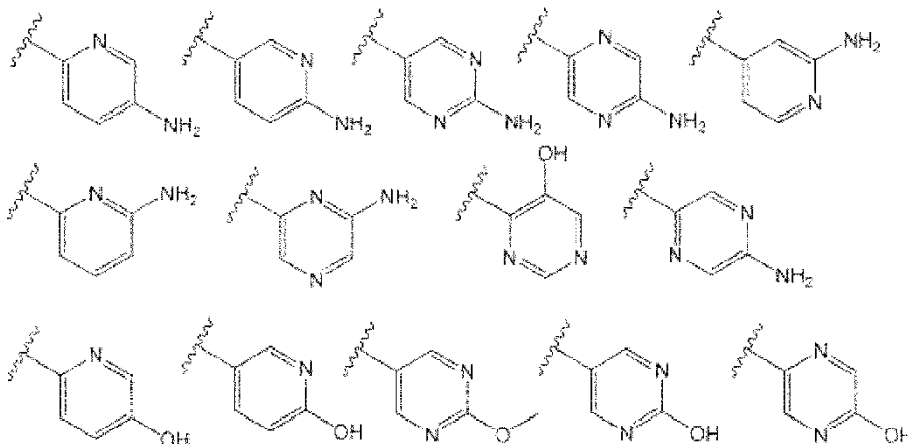
10

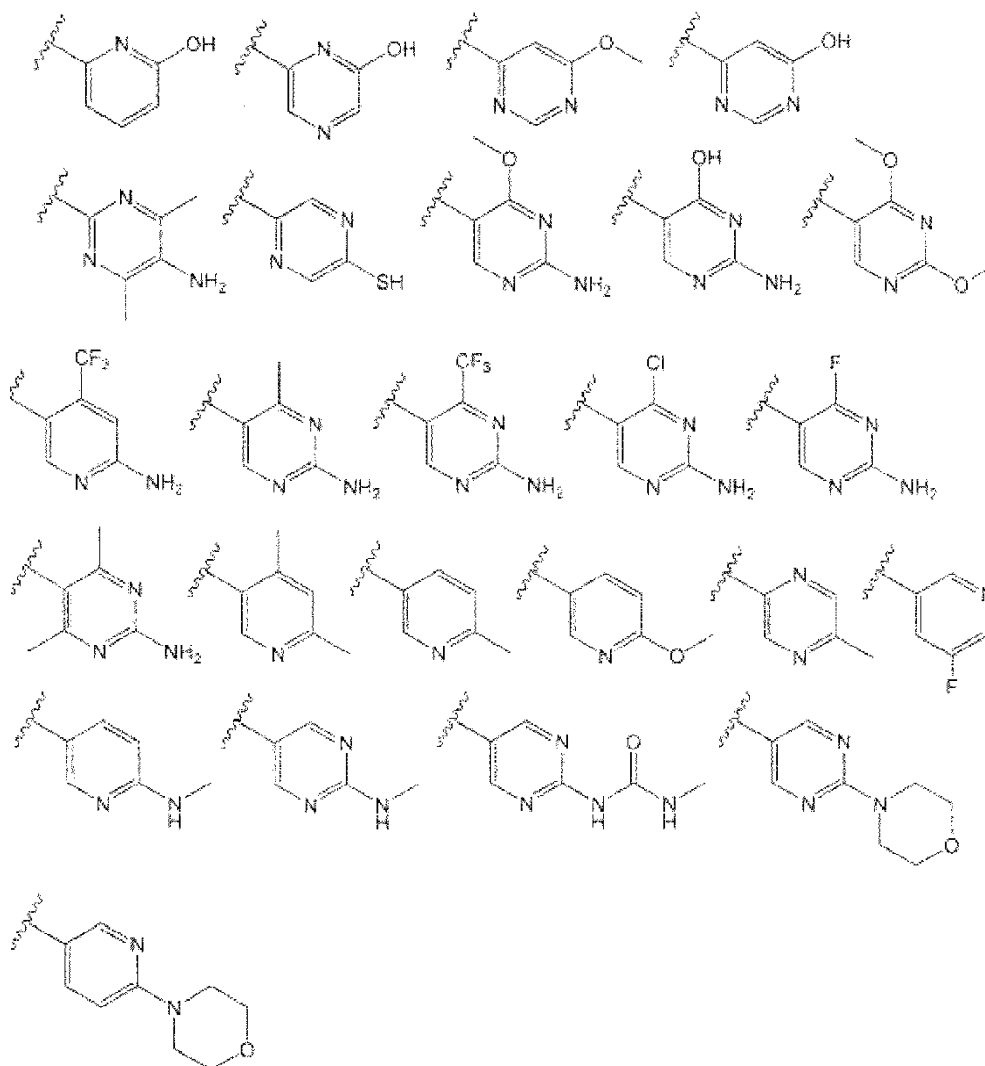
en donde la línea ondulada indica la unión del anillo de triazina,

en donde el grupo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, Cl, Br, I, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>C(O)R<sub>11</sub>, -N(C(O)R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -C(=O)OR<sub>10</sub>, -C(=O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>.

15

o un grupo monocíclico de estructura





5 en donde la línea ondulada indica la unión del anillo de triazina, y

en donde el grupo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -N(C(O)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, y -CH<sub>3</sub>;

R<sub>3x</sub>, R<sub>3y</sub>, R<sub>3z</sub> y R<sub>3p</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- 10 hidrógeno, F, Cl, Br, I, -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>t</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -(R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>C(=Y)R<sub>10</sub>,  
 -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CH(OR<sub>10</sub>)R<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>,  
 -C(=Y)R<sub>10</sub>, -C(=Y)OR<sub>10</sub>, -C(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -C(=Y)NR<sub>12</sub>OR<sub>10</sub>, -C(=O)NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -C(=O)NR<sub>12</sub>(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>,  
 -NO<sub>2</sub>, -NHR<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)R<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)OR<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>,  
 -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -SC(=Y)R<sub>10</sub>, -SC(=Y)OR<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>,  
 15 heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;

en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Y)R<sub>10</sub>, -C(=Y)OR<sub>10</sub>, -C(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>C(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>C(=Y)OR<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>R<sub>10</sub>, -(CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)R<sub>10</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)OR<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>C(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, =NR<sub>12</sub>, -OR<sub>10</sub>, -OC(=Y)R<sub>10</sub>, -OC(=Y)OR<sub>10</sub>, -OC(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>(OR<sub>10</sub>), -OP(=Y)(OR<sub>10</sub>)(OR<sub>11</sub>), -OP(OR<sub>10</sub>)(OR<sub>11</sub>), -SR<sub>10</sub>, -S(O)R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -S(O)(OR<sub>10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(OR<sub>10</sub>), -SC(=Y)R<sub>10</sub>, -SC(=Y)OR<sub>10</sub>, -SC(=Y)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido;

25 R<sub>4x</sub>, R<sub>4y</sub>, R<sub>4z</sub> y R<sub>4p</sub> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en:

5 hidrógeno, F, Cl, Br, I,  $-(C_{1-6} \text{ alquil})_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_tNR_{10}R_{11}$ ,  $-C(R_{14}R_{15})_nNR_{12}C(=Y)R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nNR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-(CH(OR_{10}))R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nOR_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nS(O)_2R_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nS(O)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-C(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-C(=Y)NR_{12}OR_{10}$ ,  $-C(=O)NR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-C(=O)NR_{12}(CR_{14}R_{15})_mNR_{10}R_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHR_{12}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)R_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)OR_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2R_{10}$ ,  $-NR_{12}SO_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-S(O)_2R_{10}$ ,  $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-SC(=Y)R_{10}$ ,  $-SC(=Y)OR_{10}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$  y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ;

10 en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , oxo,  $-C(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-CR_{14}R_{15})_nNR_{10}R_{11}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nC(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nC(=Y)OR_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nNR_{12}SO_2R_{10}$ ,  $-CR_{14}R_{15})_nOR_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nR_{10}$ ,  $-(CR_{14}R_{15})_nSO_2R_{10}$ ,  $-NR_{10}R_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)R_{10}$ ,  $-R_{12}C(=Y)OR_{11}$ ,  $-NR_{12}C(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-NR_{12}SO_2R_{10}$ ,  $=NR_{12}$ ,  $-OR_{10}$ ,  $-OC(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-OC(=Y)NR_{10}R_{11}$ ,  $-OS(O)_2(OR_{10})$ ,  $-OP(=Y)(OR_{10})(OR_{11})$ ,  $-OP(OR_{10})(OR_{11})$ ,  $-SR_{10}$ ,  $-S(O)R_{10}$ ,  $-S(O)_2R_{10}$ ,  $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$ ,  $-S(O)(OR_{10})$ ,  $-S(O)_2(OR_{10})$ ,  $-SC(=Y)R_{10}$ ,  $-C(=Y)OR_{10}$ ,  $-SC(=Y)NR_{10}R_{11}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_8$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_8$  opcionalmente sustituido, carbociclilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $C_2-C_{20}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6-C_{20}$  opcionalmente sustituido y heteroarilo  $C_1-C_{20}$  opcionalmente sustituido;

15 en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$  o heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ,

20 o  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico  $C_3-C_{20}$  que contiene opcionalmente uno o más átomos adicionales en el anillo seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de oxo,  $CF_3$ , F, Cl, Br, I, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$  y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ;

en donde  $R_{14}$  y  $R_{15}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , o  $-(CH_2)_n$ -arilo,

25 o  $R_{14}$  y  $R_{15}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico  $C_3-C_{12}$  saturado o parcialmente insaturado

en donde

Y es O, S o  $NR_{12}$ ;

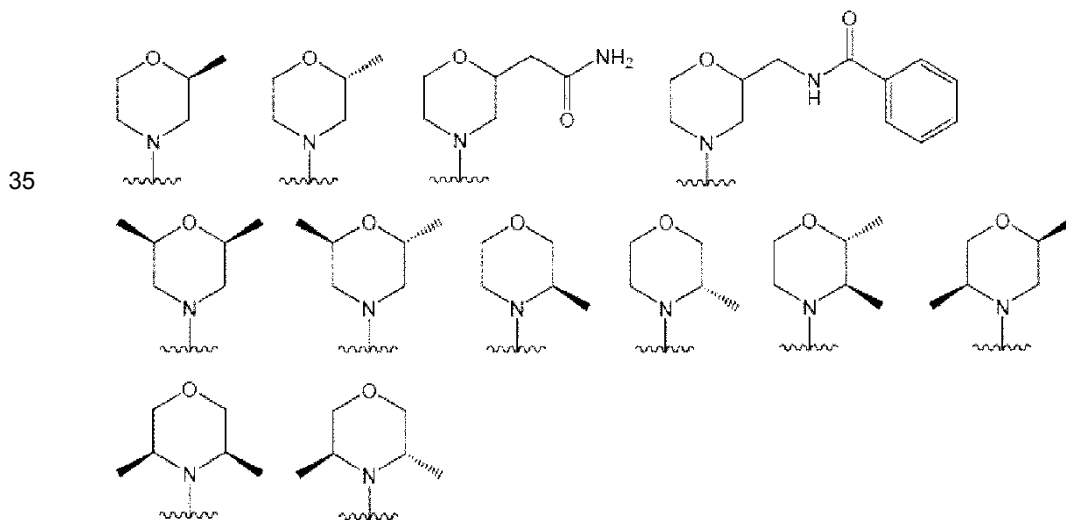
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

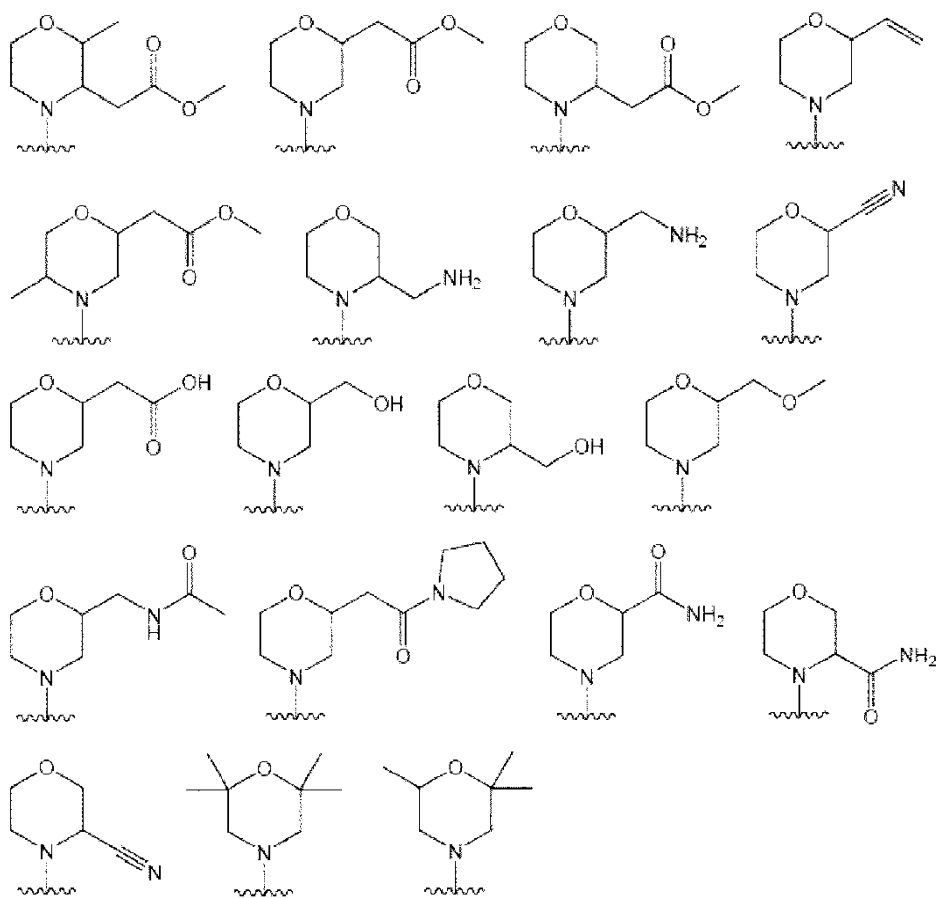
30 n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

t es 2, 3, 4, 5 o 6.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

$R_{3x}$ ,  $R_{3y}$ ,  $R_{3z}$ ,  $R_{3p}$  se seleccionan independientemente de modo que junto con la morfolina que lleva  $R_{3x}$ ,  $R_{3y}$ ,  $R_{3z}$  y  $R_{3p}$  en la fórmula (Ib), se forman las estructuras:





5

en donde la línea ondulada indica la unión del anillo de triazina.

3. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- 4,4'-(6-(piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diil)dimorfolina,

- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-ol,

10 - 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina,

- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amina,

- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina,

- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina,

- N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)acetamida,

15 - N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida,

- N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-acetamida,

- N-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-acetamida,

- 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina.

4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina y 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina.

20

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para usar en el tratamiento del cáncer.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para usar en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, neurodegeneración, hipertrofia cardiaca, dolor, migraña, enfermedades neurotraumáticas,

25

- 5 accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunopatológicas que implican activación de linfocitos T y trastornos del SNC.
- 10 8. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, eficaz para inhibir la actividad de PI3K en un sujeto humano o animal cuando se le administra.
9. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, eficaz para inhibir la actividad de mTOR en un sujeto humano o animal cuando se le administra.
- 15 10. La composición de la reivindicación 8, que además comprende al menos un agente adicional para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña, enfermedades neurotraumáticas, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunopatológicas que implican activación de linfocitos T y trastornos del SNC.
- 20 11. Un método de modulación de la actividad de PDK, PKB y otro dominio PH que contiene proteínas efectoras, que comprende poner en contacto un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con una célula ex vivo.