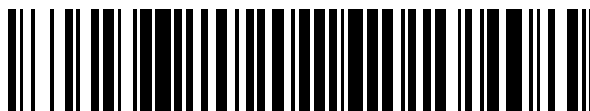


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 489**

51 Int. Cl.:

**C40B 30/06** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**C07D 487/00** (2006.01)

**C07D 413/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2012 PCT/US2012/036688**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012 WO2012151562**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2012 E 12779459 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2705181**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas combinadas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

**04.05.2011 US 201161482568 P**

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

**21.06.2017**

73 Titular/es:

**INTELLIKINE, LLC (100.0%)  
10931 North Torrey Pines Road, Suite 103  
La Jolla CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**LIU, YI;  
REN, PINGDA;  
JESSEN, KATAYOUN;  
GUO, XIN y  
ROMMEL, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 618 489 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

Composiciones farmacéuticas combinadas y usos de las mismas

## 5 Antecedentes de la invención

La división celular eucariota se produce a lo largo de un ciclo celular altamente regulado que comprende fases consecutivas que comienzan con una fase denominada G1, y va seguido de las fases denominadas S (síntesis de ADN), G2 y M (mitosis). La alteración del ciclo celular o del control del ciclo celular puede dar como resultado anomalías celulares o patologías tales como el cáncer, que surgen a causa de múltiples cambios genéticos que transforman las células con crecimiento limitado en células invasoras que no responden al control del crecimiento normal. La transición de células normales a células cancerosas puede surgir mediante una pérdida de la función correcta en la replicación del ADN y los mecanismos de reparación del ADN. Las células en división normal están sometidas a una serie de mecanismos de control, conocidos como los puntos de control del ciclo celular, que mantienen la integridad genómica deteniendo o induciendo la destrucción de las células aberrantes. La investigación de la progresión y el control del ciclo celular es, por consiguiente, de un interés significativo en el diseño de fármacos anticáncer (Flatt, P. M. y Pietenpol, J. A. *Drug Metab. Rev.*, (2000), 32(3-4), 283-305; Buolamwini, J. K. *Current Pharmaceutical Design*, (2000), 6, 379-392).

La progresión del ciclo celular está estrechamente relacionada por la expresión, localización y destrucción temporal y espacial definida de una serie de reguladores del ciclo celular, que muestran un comportamiento altamente dinámico durante el ciclo celular (Pines, J., *Nature Cell Biology*, (1999), 1, E73-E79). Por ejemplo, en etapas específicas del ciclo celular, algunas proteínas se traslocan del núcleo al citoplasma, o viceversa, y algunas se degradan rápidamente (Kohn, *Molecular Biology of the Cell* (1999), 10, 2703-2734).

Muchas células cancerosas portan anomalías en las proteínas relacionadas con el punto de control de G1, tales como p53, Rb, MDM-2, p16 INK4 y p19 ARF (Levine (1997) *Cell*, 88:323). Como alternativa, las mutaciones pueden provocar la sobreexpresión y/o la sobreactivación de los productos oncogénicos, por ejemplo, Ras, MDM-2 y ciclina D, que reducen la rigurosidad del punto de control de G1. Además de estas mutaciones, la señalización excesiva de factores de crecimiento puede estar causada por la sobreexpresión de factores de crecimiento y puede reducir la rigurosidad del punto de control de G1. Conjuntamente con las mutaciones de pérdida de función o de ganancia de función, la activación continua por receptores de factores de crecimiento o moléculas transductoras de señales aguas abajo puede provocar transformación celular sobrepasando el punto de control de G1. Un punto de control de G1 alterado o suprimido contribuye a las mayores tasas de mutación y a las diversas mutaciones observadas en las células cancerosas. Como resultado, muchas células cancerosas dependen del punto de control de G1 para su supervivencia frente a un daño excesivo en el ADN (O'Connor y Fan (1996) *Prog. Cell Cycle Res.*, 2:165).

El punto de control del ciclo celular de G2 restringe el inicio de la mitosis hasta que se completan la replicación y la reparación del ADN. Un mal funcionamiento del punto de control de G2 podría permitir una aparición prematura de la mitosis antes de que se complete la replicación y reparación del ADN, produciendo células hijas que carecen de una porción sustancial del ADN genómico o que portan mutaciones. Las funciones del punto de control de G2 incluyen la detección del daño en el ADN y la generación de una señal que puede ocasionar la detención del ciclo celular cuando se detecta daño en el ADN. Se cree que el mecanismo que promueve la detención en G2 del ciclo celular después de un daño en el ADN está conservado entre especies, desde levaduras hasta seres humanos.

Las cinasas desempeñan un papel central en la regulación del ciclo celular. Se ha encontrado que los defectos en diversos componentes de las vías de transducción de señales son responsables de un gran número de enfermedades, que incluyen numerosas formas de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades vasculares y neuronales (Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214-2234). En los últimos años, han surgido cinasas que están asociadas con las rutas de señalización oncogénicas como dianas farmacológicas importantes en el tratamiento de diversas patologías, incluyendo muchos tipos de cáncer.

La diana de mamífero de la rapamicina (mTOR), también conocida como la diana mecanística de la rapamicina, es una serina/treonina proteína cinasa que regula el crecimiento celular, el control de la traducción, la angiogénesis y/o la supervivencia celular. mTOR está codificado por el gen de proteína 12 de unión a FK506-proteína 1 asociada a rapamicina (FRAP1). mTOR es la subunidad catalítica de dos complejos, mTORC1 y mTORC2. mTORC1 está compuesto de mTOR, la proteína reguladora asociada de mTOR (Raptor), proteína similar a LST8 de mamífero/subunidad  $\beta$  de proteína G (mLSTB/G $\beta$ L), PRAS40, y DEPTOR. El complejo 2 de mTOR (mTORC2) está compuesto de mTOR, compañero insensible a la rapamicina de mTOR (Rictor), G $\beta$ L, y la proteína 1 que interactúa con proteína cinasa activada por estrés de mamífero (mSIN1).

Aparte de sus subunidades, mTORC1 y mTORC2 se distinguen por sus sensibilidades diferenciales a la rapamicina y sus análogos (también conocidos como rapálogos). La rapamicina se une e inhibe alostéricamente a mTORC1, pero por lo general, mTORC2 es insensible a la rapamicina. A consecuencia de esta señalización de mTOR insensible a la rapamicina mediada por mTORC2, las células cancerosas tratadas con análogos de rapamicina normalmente muestran únicamente una inhibición parcial de la señalización de mTOR, que puede ocasionar una supervivencia y

resistencia aumentadas al tratamiento con rapamicina. Normalmente, los inhibidores de mTOR suprimen la progresión del ciclo celular en la fase G1.

El paclitaxel es un agente quimioterapéutico citotóxico usado como agente antitumoral en el tratamiento de carcinomas de ovario, mama, pulmón y en el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. Obtenido originariamente del tejo occidental, *Taxus brevifolia*, el paclitaxel se ha usado para tratar el cáncer de mama administrando por vía sistémica el fármaco de manera preoperatoria. A nivel molecular, el paclitaxel ejerce una actividad antitumoral mediante su capacidad para promover la apoptosis (muerte celular programada) induciendo el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y evitando la despolimerización de los microtúbulos. Los microtúbulos estabilizados inhiben la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para las funciones vitales de la interfase y mitóticas. Además, el paclitaxel induce matrices u "ovillos" anormales de microtúbulos durante el ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis. Como resultado, el paclitaxel aumenta la fracción de células en las fases G2 o M.

Los documentos WO 2010/006086 y US 2010/184760 se refieren a entidades químicas o compuestos y a composiciones farmacéuticas que son capaces de modular determinadas proteínas cinasas, tales como mTOR, tirosina cinasas, y/o lípido cinasas, tales como PI3 cinasa.

El documento WO 2010/036380 se refiere a compuestos heterocíclicos para su uso como inhibidores de cinasas y en otras aplicaciones.

El documento WO 2009/114874 se refiere a entidades químicas o compuestos y a composiciones farmacéuticas que son capaces de modular las lípido cinasas, tales como PI3 cinasa, tirosina cinasas y proteína cinasas, tales como mTOR.

El documento WO 2009/008992 se refiere a un método para tratar tumores o metástasis tumorales en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente de manera simultánea o secuencial una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un agente o tratamiento anticáncer que eleva los niveles de pAkt en las células tumorales y un inhibidor de mTOR que se une e inhibe directamente a las cinasas tanto de mTOR1 como de mTORC2.

Faried et al. (European Journal of Cancer, vol. 42, n.º 7, 1 de mayo de 2006, p. 934-047) se refieren a la inhibición de la diana de mamífero de la rapamicina (mTOR) mediante rapamicina, lo que aumenta la quimiosensibilidad de las células CaSki al paclitaxel. Meier et al. (J. Am. Acad. Dermatol., vol. 60, n.º 5, 1 de mayo de 2009, p. 863-868) se refieren a la respuesta significativa después del tratamiento con el inhibidor de mTOR, sirolimus, en combinación con carboplatino y paclitaxel en pacientes con melanoma metastásico.

Aissat et al. (Cancer Chemother. Pharmacol, vol. 62, no.2, 2008, p. 305-313) se refieren a los efectos antiproliferativos de la rapamicina como agente único y en combinación con carboplatino y paclitaxel en líneas de cáncer de cabeza y cuello.

Fung et al. (Clinical Cancer Research, vol. 15, 2009, p.5389-5395) se refieren a la administración concurrente y secuencial de quimioterapia y a la diana de mamífero del inhibidor de rapamicina, temsirolimus, en células y xenoinjertos de cáncer humano.

Giannakakou et al. (Journal of Biological Chemistry, vol. 272, n.º 27, 1997, p. 17118-17125) se refiere a células de cáncer de ovario humanas resistentes al paclitaxel que tienen  $\beta$ -tubulinas mutantes que muestran una polimerización dirigida por paclitaxel impedida.

El documento US 6 709 676 se refiere a una composición sólida bicapa que comprende (a) una primera capa de liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz antialérgica de desloratadina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) una segunda capa de liberación sostenida que comprende una cantidad eficaz de un descongestivo nasal, por ejemplo, sulfato de pseudoefedrina y un agente de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable, en la que la composición comprende menos de aproximadamente un 2% de productos de descomposición de descloratadina.

Aunque se ha obtenido un éxito impresionante usando esta estrategia, algunos tumores o bien no responden o bien se vuelven resistentes al tratamiento con paclitaxel. Además, un gran número de casos no dan como resultado un resultado clínicamente satisfactorio bien debido a que los tumores no se reducen o bien debido a que los efectos secundarios obligan a interrumpir la administración de paclitaxel.

Sumario de la invención

La presente invención aborda la necesidad de tratamientos mejorados para una gran variedad de enfermedades asociadas con la desregulación de las cinasas. En un aspecto, la invención proporciona una combinación de un primer agente y un inhibidores de mTOR para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, incluyendo, pero sin limitación, el cáncer, en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a un sujeto dicho primer agente seguido de la administración a dicho sujeto de dicho inhibidor de mTOR, en la que dicho primer agente es paclitaxel y en la que dicho inhibidores de mTOR es un compuesto de fórmula I-C1a, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, dicho primer agente suprime la progresión de una o más fases del ciclo celular después de la fase G1. En algunas realizaciones, el primer agente se administra antes de administrar cualquier cantidad eficaz de inhibidor de mTOR a dicho sujeto. En algunas realizaciones, el primer agente suprime la progresión de una o más fases del ciclo celular, seleccionadas entre el grupo que consiste en G2, M, y transición G2/M. En algunas

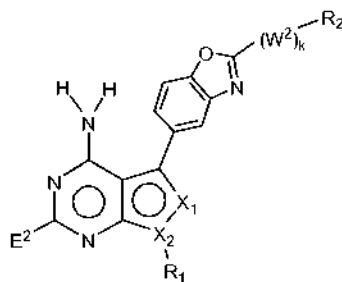
realizaciones, el primer agente se administra en dos instantes diferentes antes de administrar el inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar el primer agente una o más veces después de administrar el inhibidor de mTOR, tal como semanalmente durante al menos dos semanas, estando cada una de las administraciones del primer agente seguidas opcionalmente de la administración del inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, el primer agente y el inhibidor de mTOR proporcionan un efecto sinérgico para tratar el trastorno proliferativo. En algunas realizaciones, el primer agente y/o el inhibidor de mTOR se administran en una cantidad individualmente subterapéutica. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es una afección neoplásica, incluyendo, pero sin limitación, NSCLC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer neuroendocrino, cáncer colorrectal, y cáncer de endometrio. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR se administra más de 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, o 48 horas después de dicho primer agente; o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 días después de dicho primer agente. En algunas realizaciones, el primer agente y/o el inhibidor de mTOR se administran por vía parenteral, oral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intramuscular, liposomal, mediante suministro local a través de un catéter o una endoprótesis, subcutánea, intraadiposa, o intratecal.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende una combinación de una cantidad de un primer agente que es paclitaxel y una cantidad de un inhibidor de mTOR de fórmula I-C1a, tal como se describe en el presente documento, en la que (i) dicho primer agente suprime la progresión de una o más fases del ciclo celular después de la fase G1, y (ii) dicha composición farmacéutica se formula para liberar dicho inhibidor de mTOR después de liberar dicho primer agente. En algunas realizaciones, dicha combinación comprende una cantidad sinérgicamente eficaz de dicho primer agente y dicho inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, las una o más fases del ciclo celular después de la fase G1 se seleccionan entre el grupo que consiste en G2, M, y transición G2/M. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en una dosificación oral o en una endoprótesis que eluye fármaco. En algunas realizaciones, el primer agente y/o el inhibidor de mTOR están presentes en una cantidad individualmente subterapéutica. En algunas realizaciones, el primer agente es un modulador de tubulina, tal como un agente que se une a la tubulina polimerizada, y que incluye, pero sin limitación, paclitaxel o un análogo del mismo.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR en los métodos y las composiciones de la invención inhibe de manera selectiva a mTORC1. Por ejemplo, el inhibidor de mTOR inhibe a mTORC1 con un valor de CI50 de aproximadamente 1000 nM o menor, 500 nM o menor, 100 nM o menor, 50 nM o menor, 10 nM o menor, según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*.

En algunas realizaciones de los métodos y las composiciones de la invención, el inhibidor de mTOR se une e inhibe directamente tanto a mTORC1 como a mTORC2. Por ejemplo, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de CI50 de aproximadamente 500 nM o menor, 400 nM o menor, 300 nM o menor, 200 nM o menor, 100 nM o menor, 50 nM o menor, 10 nM o menor, o 1 nM o menor, según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*. En otra realización, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de CI50 de aproximadamente 10 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*, y el inhibidor de mTOR es sustancialmente inactivo frente a uno o más PI3-cinasas de tipo I, seleccionadas entre el grupo que consiste en PI3-cinasa  $\alpha$ , PI3-cinasa  $\beta$ , PI3-cinasa  $\gamma$ , y PI3-cinasa  $\delta$ . Como alternativa, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de CI50 de aproximadamente 100 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*, y el valor de CI50 es al menos 2, 5 o 10 veces menor que su valor de CI50 contra todas las PI3-cinasas de tipo I seleccionadas entre el grupo que consiste en PI3-cinasa  $\alpha$ , PI3-cinasa  $\beta$ , PI3-cinasa  $\gamma$ , y PI3-cinasa  $\delta$ .

En las composiciones de la invención, el inhibidor de mTOR es un compuesto de fórmula I-C1a:



Fórmula I-C1a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

E<sup>2</sup> es -H;  
X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> sean N;

R<sub>1</sub> es -L-alquilo C<sub>1-10</sub>, -L-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -L-alquilheterociclilo C<sub>1-10</sub>, o -L-heterociclilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por uno o más R<sup>3</sup> independientes; L es ausente, -(C=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)N(R<sup>31</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)-, o -N(R<sup>31</sup>)-;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OH, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, o heterociclilo, en el que cada uno de dichos restos arilo o heteroarilo está sin sustituir o está sustituido independientemente con uno o más alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, o -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, y en el que cada uno de dichos restos alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno más alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -O-arilo, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>; -(W<sub>k</sub>)<sub>k</sub> es -NH-, -N(H)C(O)- o -N(H)S(O)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, arilo bicíclico, arilo monocíclico sustituido, heteroarilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquilo-C<sub>1-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alqueno C<sub>2-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquino C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>2-10</sub>-arilo monocíclico, arilo monocíclico-alquilo C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-bicicloarilo, bicicloaril-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilarilo C<sub>1-10</sub> sustituido, aril-alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido, alquil C<sub>1-10</sub> heteroarilo, alquil C<sub>1-10</sub> heterociclilo, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, alquenoil C<sub>2-10</sub> arilo, alquenoil C<sub>2-10</sub> heteroarilo, alquenoil C<sub>2-10</sub> heterociclilo, alquenoil C<sub>2-10</sub> heteroarilo, alquenoil C<sub>2-10</sub> heteroalquilo, alquenoil C<sub>2-10</sub> heterociclilo, alquenoil C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenoil C<sub>2-10</sub>-cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub> alqueno C<sub>2-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub> alquino C<sub>2-10</sub>, heterociclilo, heterociclilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclil-alqueno C<sub>2-10</sub>, heterociclil-alquino C<sub>2-10</sub>, aril-alqueno C<sub>2-10</sub>, aril-alquino C<sub>2-10</sub>, aril-heterociclilo, heteroaril-alquilo C<sub>1-10</sub>, heteroaril-alqueno C<sub>2-10</sub>, heteroaril-alquino C<sub>2-10</sub>, heteroaril-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heteroaril-heteroalquilo, o heteroaril-heterociclilo, en el que cada uno de dichos restos arilo bicíclico o heteroarilo está sin sustituir, o en el que cada uno de arilo bicíclico, resto de heteroarilo o resto de arilo monocíclico está sustituido independientemente con uno o más halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, o -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, y en el que cada uno de dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -O-arilo, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>;

R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, y R<sup>33</sup>, en cada caso, son independientemente H o alquilo C<sub>1-10</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-10</sub> está sin sustituir; y R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup> en -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros; en el que dicho anillo está independientemente sin sustituir o está sustituido por uno o más -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u O-arilo, y en el que dicho anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros contiene independientemente 0, 1, o 2 heteroátomos más además del nitrógeno.

#### Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención mediante referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los que:

La figura 1 es una ilustración esquemática de las rutas de señalización activadas en el cáncer humano.

La figura 2 muestra un efecto sinérgico de un tratamiento de acuerdo con la combinación descrita en el presente documento en el crecimiento tumoral en ratones, mostrando la gráfica de la derecha una vista aumentada de la gráfica de la izquierda.

La figura 3 muestra un efecto sinérgico de un tratamiento de acuerdo con la combinación descrita en el presente documento en el crecimiento tumoral en ratones, mostrando la gráfica de la derecha una vista aumentada de la gráfica de la izquierda.

La figura 4 muestra A) una ilustración de las diferentes rutas de señalización mediadas por mTORC1 y mTORC2 y B) una transferencia de Western que ilustra la sensibilidad de la fosforilación de NRDG1 dependiente de mTORC1 al compuesto B, pero no a rapamicina.

La figura 5 muestra una transferencia de Western que ilustra la inhibición diferencial de la fosforilación de Akt en la serina 473 frente a la treonina 308 por el compuesto B (panel superior), y una comparación de la inhibición de la fosforilación de Akt para un pan-inhibidor de PI3K frente al compuesto B.

La figura 6A muestra una transferencia de Western que ilustra la inducción de pS6 mediante paclitaxel, que se inhibe mediante la adición de compuesto B. La figura 6B muestra la inducción de PARP escindido por el compuesto B en combinación con paclitaxel.

La figura 7A muestra el efecto del compuesto B y taxol en la proliferación de células AN3-CA. La figura 7B muestra

el efecto sinérgico del tratamiento de acuerdo con la combinación descrita en el presente documento en el crecimiento tumoral, según se muestra por un estudio de índice de combinación en células Hec-1A y AN-3CA.

La figura 8 muestra un estudio de población de ciclo celular que indica que la combinación del compuesto B con paclitaxel induce una población aumentada de sub G0/G1 frente al uso de cualquiera de los dos agentes individualmente.

La figura 9A muestra la inhibición parcial del crecimiento de células HEC59 (línea celular resistente al paclitaxel) mediante paclitaxel, pero una inhibición sustancialmente mayor mediante el compuesto B. La figura 9B muestra los efectos de combinar el compuesto B con paclitaxel en células HEC59.

La figura 10 muestra el alivio de la ploidía inducida por paclitaxel mediante el uso de una combinación de compuesto B y paclitaxel. La figura 11 muestra un efecto sinérgico de un tratamiento de acuerdo con la combinación descrita en el presente documento en la regresión tumoral y el crecimiento tumoral en ratones.

La figura 12A muestra un efecto sinérgico de un tratamiento de acuerdo con la combinación descrita en el presente documento según se evidencia por el recrecimiento tumoral retardado en ratones tras abandonar el tratamiento (Hec-1A). La figura 12B muestra la prevención de la activación de las rutas de PI3K/AKT/mTOR en lisados tumorales mediante una combinación de compuesto B y paclitaxel.

La figura 13 muestra un efecto sinérgico de un tratamiento de acuerdo con la combinación descrita en el presente documento, según se evidencia por una inhibición potenciada del crecimiento tumoral en un modelo de tumor de endometrio resistente al paclitaxel en ratones (HEC59).

## Descripción detallada de la invención

Varios aspectos de la invención se describen a continuación con referencia a aplicaciones ejemplares a modo ilustrativo. Debe entenderse que numerosos detalles específicos, relaciones, y métodos se exponen con el fin de proporcionar una comprensión completa de la invención. Sin embargo, un experto habitual en la materia reconocerá fácilmente que la invención puede ponerse en práctica sin uno o más de los detalles específicos o con otros métodos. A menos que se indique lo contrario, la presente invención no está limitada por el orden de actos o acontecimientos ilustrado, ya que algunos actos pueden producirse en órdenes diferentes y/o de manera concurrente con otros actos o acontecimientos. Además, todos los actos o acontecimientos ilustrados son necesarios para implementar una metodología de acuerdo con la presente invención.

La terminología empleada en el presente documento tiene como único objetivo describir realizaciones particulares y no se pretende que limite la invención. Tal como se usa en el presente documento, las formas del singular "un", "una", "uno" y "el" o "la" pretenden incluir también las formas del plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, en la medida que se usan los términos "incluyendo", "incluye", "que tiene", "tiene", "con", o variantes de los mismos, en la descripción detallada y/o en las reivindicaciones, dichos términos pretenden ser inclusivos, de un modo similar al término "comprender".

El término "sobre" o "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor concreto según se determine por un experto habitual en la materia, que dependerá, en parte, de la forma en la que se mida o determine el valor, *es decir*, las limitaciones del sistema de medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación típica, según la práctica de la técnica. Como alternativa, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta un 20%, hasta un 10%, hasta un 5%, o hasta un 1% de un valor dado. Como alternativa, en particular en lo referente a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente en un factor 5, y más preferentemente en un factor 2, de un valor. En los casos donde se describan valores concretos en la solicitud y reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, debe presuponerse el término "aproximadamente" con el significado de dentro de un intervalo de error aceptable para el valor concreto.

"Tratamiento", "tratar", "paliar" y "aliviar", tal como se usan en el presente documento, se usan de manera intercambiable. Estos términos se refieren a una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejoría del trastorno subyacente que se esté tratando. Asimismo, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal forma que se observa una mejora en el paciente, independientemente de que el paciente pueda estar todavía afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, la composición puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que muestra uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya efectuado un diagnóstico de esta enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "afección neoplásica" se refiere a la presencia de células que poseen características de crecimiento anormales, tales como una proliferación no controlada, inmortalidad, potencial metastásico, rápida velocidad de crecimiento y proliferación, señalización oncogénica alterada, y determinados rasgos morfológicos característicos. Esto incluye, pero sin limitación, el crecimiento de: (1) células benignas o malignas (por ejemplo, células tumorales) que se correlaciona con la sobreexpresión de una tirosina o serina/treonina cinasa; (2) células benignas o malignas (por ejemplo, células tumorales) que se correlaciona con un nivel anormalmente elevado de actividad de tirosina o serina/treonina cinasa. Las tirosina cinasas ejemplares implicadas en una afección neoplásica incluyen, pero sin limitación, tirosina cinasas receptoras, tales como los receptores de factor de crecimiento epidérmico (receptor de EGF), receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y tirosina cinasas

citósicas, tales como *src* y *abl* cinasa. Las serina/treonina cinasas no limitantes implicadas en las afecciones neoplásicas incluyen, pero sin limitación, *raf* y *mek*.

5 La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un inhibidor descrito en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista, incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento de la enfermedad, tal como se define más adelante. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o del sujeto y la patología que se esté tratando, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la patología, el modo de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La expresión también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta concreta en células diana, por ejemplo, la reducción de la proliferación o la regulación negativa de la actividad de una proteína diana. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos concretos elegidos, de la pauta de dosificación que se va a seguir, de si se administra o no en combinación con otros compuestos, del ritmo de administración, del tejido al que se administra, y del sistema físico de dispensación en el que se transporta.

15 Una "cantidad subterapéutica" de un agente o tratamiento es una cantidad menor que la cantidad eficaz para ese agente o tratamiento, pero cuando se combina con una cantidad eficaz o subterapéutica de otro agente o tratamiento puede producir un resultado deseado por el médico, debido a, por ejemplo, la sinergia en los efectos eficaces resultantes, o efectos secundarios reducidos.

20 Una "cantidad terapéutica sinérgicamente eficaz" o una "cantidad sinérgicamente eficaz" de un agente o tratamiento es una cantidad que, cuando se combina con una cantidad eficaz o subterapéutica de otro agente o tratamiento, produce un efecto mayor que cuando se usan individualmente cualquiera de los dos agentes. En algunas realizaciones, una cantidad terapéutica sinérgicamente eficaz de un agente o tratamiento produce un efecto mayor cuando se usa en combinación que los efectos aditivos de los dos agentes o tratamientos cuando se usan individualmente.

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

40 El término "agonista", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o potenciar una función biológica de una proteína diana, independientemente de que sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína diana. Por consiguiente, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Aunque los agonistas preferidos del presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inician o aumentan la actividad biológica del polipéptido diana mediante la interacción con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que es miembro el polipéptido diana también se incluyen de forma específica dentro de esta definición.

45 Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan de manera indistinta, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, independientemente de que sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína diana. Por consiguiente, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Aunque los antagonistas preferidos del presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana mediante la interacción con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que es miembro la proteína diana también se incluyen específicamente dentro de esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada con el desarrollo, crecimiento, o diseminación de un tumor, o una respuesta inmunitaria no deseada como la que se manifiesta en una enfermedad autoinmune.

55 La expresión "inhibidor de mTOR que se une a e inhibe directamente tanto a mTORC1 como a mTORC2 cinasas" se refiere a un inhibidor de mTOR que interactúa con y reduce la actividad cinasa de los complejos tanto mTORC1 como mTORC2.

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

65

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

5 Las expresiones "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, abarcan la administración de dos o más agentes a un animal, de tal modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas, o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes. Los agentes coadministrados pueden encontrarse en la misma formulación. Los agentes coadministrados también pueden estar en diferentes formulaciones.

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

15 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales procedentes de una serie de contraiones orgánicos e inorgánicos de sobra conocidos en la técnica. Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Sales de adición de bases o farmacéuticamente activas se pueden formar con bases inorgánicas y bases orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente aquellas tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se selecciona entre sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio.

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

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

30 La expresión "inhibición selectiva" o "inhibir de forma selectiva", aplicada a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad del agente para reducir de forma selectiva la actividad de señalización de la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, por medio de la interacción directa o indirecta con la diana.

35 "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en agentes terapéuticos para seres humanos, aplicaciones preclínicas y veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, y en algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

La expresión "*in vivo*" se refiere a un acontecimiento que se produce en el cuerpo de un sujeto.

40 La expresión "*in vitro*" se refiere a un acontecimiento que se produce fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* abarca cualquier ensayo efectuado fuera de un sujeto de ensayo. Los ensayos *in vitro* abarcan ensayos a base de células en los que se emplean células vivas o muertas. Los ensayos *in vitro* también abarcan ensayos sin células, en los que no se emplean células intactas.

45 A menos que se indique lo contrario, los enlaces de restos del nombre del compuesto se encuentran en el resto citado más a la derecha. Es decir, el nombre del sustituyente comienza con un resto terminal, continúa con cualquier resto enlazante, y termina con el resto enlazante. Por ejemplo, heteroarilílo alquilo C<sub>1-4</sub> tiene un grupo heteroarilo conectado



a través de un tio azufre a un radical alquilo C<sub>1-4</sub> que se conecta con la especie química que porta el sustituyente. Esta condición no se aplica en los casos donde se representa una fórmula tal como, por ejemplo "-L-alquilo C<sub>1-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>". En dicho caso, el grupo terminal es un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> unido a un resto enlazante de alquilo C<sub>1-10</sub> que está unido a un elemento L, que por sí mismo está conectado a la especie química que porta el sustituyente.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1-C10</sub>). En cada uno de los casos en los que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "1 a 10", se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también abarca la aparición del término "alquilo", donde no se indica un intervalo numérico. En algunas realizaciones, es un grupo alquilo C<sub>1-C4</sub>. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no están en modo alguno limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares. El alquilo está unido al resto de la molécula por un solo enlace, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde *t* es 1 o 2), o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos halo, por ejemplo, clorometilo, 2-bromoetilo, 3-yodopropilo, trifluorometilo, perfluoropropilo, 8-clorononilo, y similares.

"Acilo" se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-, (aril)-C(O)-, (heteroaril)-C(O)-, (heteroalquil)-C(O)-, y (heterocicloalquil)-C(O)-, en el que el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo. En algunas realizaciones, es un radical acilo C<sub>1-C10</sub> que se refiere al número total de átomos de cadena o anillo de la porción de alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo acilo más el carbono de carbonilo del acilo, es decir, otros tres átomos de anillo o cadena más carbonilo. En caso de que el radical R sea heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos de anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de cadena o anillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el "R" de un grupo acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, -OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde *t* es 1 o 2), o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene únicamente carbono e hidrógeno, y puede estar saturado, o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo (es decir, cicloalquilo C<sub>2-C10</sub>). En cada uno de los casos en los que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "3 a 10", se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "3 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C<sub>3-C5</sub>. los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, los siguientes restos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde *t* es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde *t* es 1 o 2), o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "alquil C<sub>1-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" se usa para describir un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada y que contiene 1 a 10 átomos de carbono, unido a un grupo enlazador cicloalquilo que contiene de 3 a 8 carbonos, tal como, por ejemplo, 2-metil ciclopropilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "bicicloalquilo" se refiere a una estructura que consiste en dos restos cicloalquilo, sin sustituir o sustituidos, que tienen dos o más átomos en común. En caso de que los restos cicloalquilo tengan exactamente dos átomos en común, se dice que están "condensados". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.0]hexilo, perhidronaftilo, y similares. En caso de que los restos cicloalquilo tengan más de dos átomos en común, se dice que están "puenteados". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.2.1]heptilo ("norbornilo"), biciclo[2.2.2]octilo, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" o "heteroátomo de anillo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P), y silicio (Si).

"Heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen, opcionalmente, radicales alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y que tienen uno o más átomos de la cadena principal seleccionados entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Puede proporcionarse un intervalo numérico, por ejemplo, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que se refiere a la longitud total de la cadena, que en este ejemplo es de 4 átomos de longitud. Por ejemplo, un radical -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> se cita como heteroalquilo "C<sub>4</sub>", que incluye el centro de heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena de átomos. La conexión al resto de la molécula puede ser a través de un heteroátomo o de un carbono en la cadena de heteroalquilo. Puede sustituirse un grupo heteroalquilo con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2), o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoralquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "heteroalquilarilo" se refiere a un grupo heteroalquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo arilo, y puede estar unido a un punto terminal o a través de una porción ramificada del heteroalquilo, por ejemplo, un resto benciloximetilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "heteroalquilheteroarilo" se refiere, igualmente, a un grupo heteroalquilo que está unido a un resto heteroarilo, por ejemplo, un grupo etoximetilpiridilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "heteroaril-heterociclilo" se refiere a un grupo heteroalquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo heterocíclico, por ejemplo, 4(3-aminopropil)-N-piperazinilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "heteroalquil-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" se refiere a un grupo heteroalquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo alquilo cíclico que contiene 3 a 8 carbonos, por ejemplo, 1-aminobutil-4-ciclohexilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "heterobicicloalquilo" se refiere a una estructura de bicicloalquilo, que está sin sustituir o sustituida, en la que se reemplaza al menos un átomo de carbono con un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno, y azufre.

El término "heteroespiroalquilo" se refiere a una estructura espiroalquilo, que está sin sustituir o sustituida, en la que se reemplaza al menos un átomo de carbono con un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno, y azufre.

Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto "alquino" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo, ya esté saturado o insaturado, puede ser ramificado, de cadena lineal, o cíclico.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, y que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>). En cada uno de los casos en los que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "2 a 10", se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). El alquenilo está unido al resto de la molécula por un solo enlace, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2),

$-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2), o  $PO_3(R^a)_2$ , donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 El término "alqueniil  $C_{2-10}$ -heteroalquilo" se refiere a un grupo que tiene un resto alqueniilo, que contiene 2 a 10 átomos de carbono y es de cadena ramificada o lineal, que está unido a un grupo enlazador heteroalquilo, tal como, por ejemplo, aliloxi, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

10 El término "alquinil  $C_{2-10}$ -heteroalquilo" se refiere a un grupo que tiene un resto alquinilo, que está sin sustituir o sustituida, que contiene 2 a 10 átomos de carbono y es de cadena ramificada o lineal, que está unido a un grupo enlazador heteroalquilo, tal como, por ejemplo, 4-but-1-inoxi, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "haloalqueniilo" se refiere a un grupo alqueniilo sustituido con uno o más grupos halo.

15 A menos que se especifique otra cosa, el término "cicloalqueniilo" se refiere a una estructura de anillo alifática cíclica de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituida con alquilo, hidroxilo y halo, que tiene 1 o 2 enlaces etilénicos, tales como metilciclopropeniilo, trifluorometilciclopropeniilo, ciclopenteniilo, ciclohexeniilo, 1,4-ciclohexadieniilo, y similares.

20 "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquinilo  $C_2-C_{10}$ ). En cada uno de los casos en los que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "2 a 10", se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo  $C_2-C_5$ ). El alquinilo está unido al resto de la molécula por un solo enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2), o  $PO_3(R^a)_2$ , donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35 El término alquinil  $C_{2-10}$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$  se refiere a un grupo que contiene un grupo alquinilo, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y es de cadena ramificada o lineal, que está unido a un grupo enlazador cicloalquilo que contiene de 3 a 8 carbonos, tal como, por ejemplo, 3-prop-3-inicilciclo-pent-ilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

40 El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con uno o más grupos halo independientes.

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

60 "Amida" o "amido" se refiere a un resto químico con la fórmula  $-C(O)N(R)_2$  o  $-NHC(O)R$ , donde R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono de anillo), pudiendo estar cada uno de estos restos opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, es un radical amido o amida  $C_{1-4}$ , que incluye el carbonilo de amida en el número total de carbonos en el radical. El  $R^2$  de  $-N(R)_2$  de la amida puede tomarse opcionalmente conjuntamente con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo. Una amida puede ser un aminoácido o una molécula de péptido unida a un compuesto de fórmula

(I), formando de este modo un profármaco. Puede amidarse cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo o carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento. Los procedimientos y grupos específicos para producir dichas amidaciones son conocidos por los expertos en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia, tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

"Aromático" o "arilo" se refiere a un radical aromático con seis a diez átomos de anillo (por ejemplo, aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo, y naftilo). Los radicales bivalentes formados por derivados de benceno sustituidos y que tienen tres valencias libres en los átomos de anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes procedentes de radicales hidrocarburo policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. En cada uno de los casos en los que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "6 a 10", se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "6 a 10 átomos de anillo" significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos de anillo, 7 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de anillo. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares de átomos de anillo adyacentes). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un resto arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2), o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático" se refiere a un radical aromático de 5 a 18 miembros (por ejemplo, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub>) que incluye uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. En cada uno de los casos en los que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "5 a 18", se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "5 a 18 átomos de anillo" significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos de anillo. Los radicales bivalentes procedentes de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos de la cadena principal del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o no condensado. El heteroátomo o los heteroátomos en el radical heteroarilo está(n) opcionalmente oxidado(s). Uno o más átomos de nitrógeno, en caso de que estén presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula mediante cualquier átomo de el(los) anillo(s). Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[6][1,4]dioxepinilo, benzo[6][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxolinilo, benzoxazolilo, benzopirranilo, benzopirranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazolinilo, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapirranilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un resto heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2), o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

- Los términos "aril-alquilo", "arilalquilo" y "aralquilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena de alquilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace con el arilo terminal, como se ha definido anteriormente, del resto aril-alquilo. Los ejemplos de grupos aril-alquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenetilo, fenpropilo y fenbutilo opcionalmente sustituidos, tales como 4-clorobencilo, 2,4-dibromobencilo, 2-metilbencilo, 2-(3-fluorofenil)etilo, 2-(4-metilfenil)etilo, 2-(4-(trifluorometil)fenil)etilo, 2-(2-metoxifenil)etilo, 2-(3-nitrofenil)etilo, 2-(2,4-diclorofenil)etilo, 2-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 3-fenilpropilo, 3-(3-clorofenil)propilo, 3-(2-metilfenil)propilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, 3-(4-(trifluorometil)fenil)propilo, 3-(2,4-diclorofenil)propilo, 4-fenilbutilo, 4-(4-clorofenil)butilo, 4-(2-metilfenil)butilo, 4-(2,4-diclorofenil)butilo, 4-(2-metoxifenil)butilo, y 10-fenildecilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- El término "alquilarilo C<sub>1-10</sub>" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, ramificado o sin ramificar, en el que el grupo arilo reemplaza a un hidrógeno en el grupo alquilo, por ejemplo, 3-fenilpropilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- La expresión "alquil C<sub>2-10</sub> monocicloarilo" se refiere a un grupo que contiene un grupo alquilo terminal, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos unidos a un grupo arilo enlazador que tiene únicamente un anillo, tal como, por ejemplo, 2-fenil etilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- La expresión "alquil C<sub>1-10</sub> bicicloarilo" se refiere a un grupo que contiene un grupo alquilo terminal, de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos unidos a un grupo arilo enlazador que es bicíclico, tal como, por ejemplo, 2-(1-naftil)-etilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- Los términos "aril-cicloalquilo" y "arilcicloalquilo" se usan para describir un grupo en el que el grupo arilo terminal está unido a un grupo cicloalquilo, por ejemplo, fenilciclopropilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- Los términos "heteroaril-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" y "heteroaril-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" se usan para describir un grupo en el que el grupo heteroarilo terminal está unido a un grupo cicloalquilo, que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, pirid-2-ilciclopropilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- El término "heteroaril-heteroalquilo" se refiere a un grupo en el que el grupo heteroarilo terminal está unido a un grupo heteroalquilo enlazador, tal como, por ejemplo, pirid-2-il metilenoxi, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- Los términos "aril-alqueno", "arilalqueno" y "aralqueno" se usan para describir un grupo en el que la cadena de alqueno puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace del resto de aralqueno con la porción terminal de arilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, estiril (2-fenilvinilo), fenpropeno, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- El término "aril-alqueno C<sub>2-10</sub>" significa un arilalqueno como se ha descrito anteriormente en el que el resto alqueno contiene de 2 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, estiril (2-fenilvinilo), y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- El término "alqueno C<sub>2-10</sub>-arilo" se usa para describir un grupo en el que el grupo alqueno terminal, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que puede ser de cadena ramificada o lineal, está unido al resto de arilo que forma la porción de enlace del resto alqueno-arilo, tal como, por ejemplo, 3-propenilnaft-1-ilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- Los términos "aril-alquino", "arilalquino" y "aralquino" se usan para describir un grupo en el que la cadena de alquino puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace del resto aril-alquino con la porción terminal de arilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 3-fenil-1-propino, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- El término "aril-alquino C<sub>2-10</sub>" significa un arilalquino como se ha descrito anteriormente en el que el resto alquino contiene de dos a diez carbonos, tal como, por ejemplo, 3-fenil-1-propino, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- El término "alquino C<sub>2-10</sub> arilo" significa un grupo que contiene un resto alquino unido a un grupo enlazador de arilo, ambos como se han definido anteriormente, en el que el resto alquino contiene de dos a diez carbonos, tal como, por ejemplo, 3-propinil-naft-1-ilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- Los términos "aril-oxi", "ariloxi" y "aroxi" se usan para describir un grupo arilo terminal unido a un átomo enlazador de oxígeno. Los grupos aril-oxi típicos incluyen fenoxi, 3,4-diclorofenoxi, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

Los términos "aril-oxialquilo", "ariloxialquilo" y "aroxialquilo" se usan para describir un grupo en el que un grupo alquilo está sustituido con un grupo aril-oxi terminal, por ejemplo, pentafluorofenoximetilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

5 El término "alcoxi C<sub>1-10</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>" se refiere a un grupo en el que un grupo alcoxi, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y un átomo de oxígeno dentro de la cadena ramificada o lineal, está unido a un grupo enlazador alquilo, de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metoxipropilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

10 El término "alcoxi C<sub>1-10</sub>-alqueno C<sub>2-10</sub>" se refiere a un grupo en el que un grupo alcoxi, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y un átomo de oxígeno dentro de la cadena ramificada o lineal, está unido a un grupo enlazador alqueno, de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 3-metoxibut-2-en-1-ilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

15 El término "alcoxi C<sub>1-10</sub>-alquino C<sub>2-10</sub>" se refiere a un grupo en el que un grupo alcoxi, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y un átomo de oxígeno dentro de la cadena ramificada o lineal, está unido a un grupo enlazador alquino, de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, 3-metoxibut-2-in-1-ilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

20 El término "heterocicloalqueno" se refiere a una estructura de cicloalqueno, que está sin sustituir o sustituida en la que al menos un átomo de carbono está reemplazado con un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre.

25 Los términos "heteroaril-oxi", "heteroaril-oxi", "heteroariloxi", "heteroariloxi", "heteraroxi" y "heteroaroxi" se usan para describir un grupo heteroaril terminal, que está sin sustituir o sustituido, unido a un átomo enlazador de oxígeno. Los grupos heteroaril-oxi típicos incluyen 4,6-dimetoxipirimidin-2-iloxi y similares.

30 Los términos "heteroarilalquilo", "heteroarilalquilo", "heteroaril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "heteralquilo" y "heteroaralquilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena de alquilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace del resto heteroaralquilo con la porción terminal de heteroaril, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 3-furilmetilo, tienilo, furfurilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

35 El término "heteroaril-alquilo C<sub>1-10</sub>" se usa para describir un grupo heteroaril alquilo como se ha descrito anteriormente donde el grupo alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

40 El término "alquil C<sub>1-10</sub>-heteroaril" se usa para describir un alquilo unido a un grupo heteroaril como se ha descrito anteriormente donde el grupo alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

45 Los términos "heteroarilalqueno", "heteroarilalqueno", "heteroaril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "heteralqueno" y "heteroaralqueno" se usan para describir un grupo heteroarilalqueno en el que la cadena de alqueno puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace del resto heteroaralqueno con la porción de heteroaril terminal, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 3-(4-piridil)-1-propenilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

50 El término grupo "heteroaril-alqueno C<sub>2-10</sub>" se usa para describir un grupo como se ha descrito anteriormente en el que el grupo alqueno contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

55 El término "alqueno C<sub>2-10</sub>-heteroaril" se usa para describir un grupo que contiene un grupo alqueno, que es de cadena ramificada o lineal y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y está unido a un grupo enlazador heteroaril, tal como, por ejemplo, 2-estiril-4-piridilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

60 Los términos "heteroarilalquino", "heteroarilalquino", "heteroaril-alquino", "heteroaril-alquino", "heteralquino" y "heteroaralquino" se usan para describir un grupo en el que la cadena de alquino puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace del resto heteroaralquino con la porción de heteroaril, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 4-(2-tienil)-1-butenilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

65 El término "heteroaril-alquino C<sub>2-10</sub>" se usa para describir un grupo heteroarilalquino como se ha descrito anteriormente en el que el grupo alquino contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "alquinil C<sub>2-10</sub>-heteroarilo" se usa para describir un grupo que contiene un grupo alquinilo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y es de cadena ramificada o lineal, que está unido a un grupo enlazador heteroarilo, tal como, por ejemplo, 4(but-1-inil)tien-2-ilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

5 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis, o siete miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cuatro miembros tiene cero dobles enlaces, el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces, los anillos de seis y siete miembros tiene de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo de heterociclilo está condensado a otro grupo heterociclilo monocíclico, o a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. El grupo heterociclilo puede estar unido al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno en el grupo.

15 "Heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 18 miembros no aromático que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En cada uno de los casos en los que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "3 a 18", se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "3 a 18 átomos de anillo" significa que el grupo heterocicloalquilo puede consistir en 3 átomos de anillo, 4 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos de anillo. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más de los átomos de nitrógeno, en caso de estar presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está parcial o completamente saturado. El heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de el o los anillos. Los ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un resto heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2), o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

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

45 Los términos "heterocicilalquilo", "heterocicil-alquilo", "hetcicilalquilo", y "hetcicil-alquilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena de alquilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace del resto heterocicilalquilo con la porción terminal de heterociclilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 3-piperidinilmetilo y similares. El término "heterocicloalquilenilo" se refiere al derivado divalente de heterocicloalquilo.

50 El término "alquil C<sub>1-10</sub>-heterociclilo" se refiere a un grupo como se ha definido anteriormente donde el resto alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "heterocicil-alquilo C<sub>1-10</sub>" se refiere a un grupo que contiene un grupo heterocíclico terminal unido a un grupo alquilo enlazador que contiene de 1 a 10 carbonos y que es de cadena lineal o ramificada, tal como, por ejemplo, 4-morfolinil etilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

55 Los términos "heterocicilalqueno", "heterocicil-alqueno", "hetcicilalqueno" y "hetcicilalqueno" se usan para describir un grupo en el que la cadena de alqueno puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace del resto heterocicilalqueno con la porción terminal de heterociclilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 2-morfolinil-1-propeno y similares. El término "heterocicloalquilenilo" se refiere al derivado divalente de heterocicilalqueno. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

60 El término "heterocicil-alqueno C<sub>2-10</sub>" se refiere a un grupo como se ha definido anteriormente donde el grupo alqueno contiene de 2 a 10 átomos de carbono y es de cadena ramificada o lineal, tal como, por ejemplo, 4-(N-piperazinil)-but-2-en-1-ilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

65 Los términos "heterocicilalquinilo", "heterocicil-alquinilo", "hetcicilalquinilo" y "hetcicilalquinilo" se usan para describir un grupo en el que la cadena de alquinilo puede ser una cadena ramificada o lineal que forma una porción de enlace

del resto heterociclicilalquinilo con la porción terminal de heterociclicilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 2-pirrolidinil-1-butinilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

5 El término "heterociclicil-alquinilo C<sub>2-10</sub>" se refiere a un grupo como se ha definido anteriormente donde el grupo alquinilo contiene de 2 a 10 átomos de carbono y es de cadena ramificada o lineal, tal como, por ejemplo, 4-(N-piperazinil)-but-2-in-1-ilo, y similares.

10 El término "aril-heterociclicilo" se refiere a un grupo que contiene un grupo arilo terminal unido a un grupo enlazador heterocíclico, tal como, por ejemplo, N4-(4-fenil)-piperazinilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

15 El término "heteroaril-heterociclicilo" se refiere a un grupo que contiene un grupo heteroarilo terminal unido a un grupo enlazador heterocíclico, tal como, por ejemplo, N4-(4-piridil)-piperazinilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

El término "carboxialquilo" se refiere a un grupo carboxilo terminal (-COOH) unido a grupos alquilo de cadena ramificada o lineal como se han definido anteriormente.

20 El término "carboxialqueno" se refiere a un grupo carboxilo terminal (-COOH) unido a grupos alqueno de cadena ramificada o lineal como se han definido anteriormente.

El término "carboxialquinilo" se refiere a un grupo carboxilo terminal (-COOH) unido a grupos alquinilo de cadena ramificada o lineal como se han definido anteriormente.

25 El término "carboxicicloalquilo" se refiere a un grupo carboxilo terminal (-COOH) unido a una estructura cíclica alifática de anillo como se ha definido anteriormente.

30 El término "carboxicicloalqueno" se refiere a un grupo carboxilo terminal (-COOH) unido a una estructura cíclica alifática de anillo que tiene enlaces etilénicos como se han definido anteriormente.

Los términos "cicloalquilalquilo" y "cicloalquil-alquilo" se refieren a un grupo cicloalquilo terminal como se ha definido anteriormente unido a un grupo alquilo, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

35 Los términos "cicloalquilalqueno" y "cicloalquil-alqueno" se refieren a un grupo cicloalquilo terminal como se ha definido anteriormente unido a un grupo alqueno, por ejemplo, ciclohexilvinilo, cicloheptilalilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

40 Los términos "cicloalquilalquinilo" y "cicloalquil-alquinilo" se refieren a un grupo cicloalquilo terminal como se ha definido anteriormente unido a un grupo alquinilo, por ejemplo, ciclopropilpropargilo, 4-ciclopentil-2-butinilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

45 Los términos "cicloalquenalquilo" y "cicloalquenal-quilo" se refieren a un grupo cicloalqueno terminal como se ha definido anteriormente unido a un grupo alquilo, por ejemplo, 2-(ciclopenten-1-il)etilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

Los términos "cicloalquenalqueno" y "cicloalquenal-alqueno" se refieren a un grupo cicloalqueno terminal como se ha definido anteriormente unido a un grupo alqueno, por ejemplo, 1-(ciclohexen-3-il)alilo y similares.

50 Los términos "cicloalquenalquinilo" y "cicloalquenal-alquinilo" se refieren a un grupo cicloalqueno terminal como se ha definido anteriormente unido a un grupo alquinilo, por ejemplo, 1-(ciclohexen-3-il)propargilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.

55 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada o cíclica y combinaciones de las mismas, unido a la estructura parental a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que contienen de uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, es un grupo alquilo que abarca alquilos tanto de cadena lineal como ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

60 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos halo, por ejemplo, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, perfluoroisobutoxi, y similares.

65 El término "alcoxialcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un resto alcoxi que a su vez está sustituido con un segundo resto alcoxi, por ejemplo, metoximetoximetilo, isopropoximetoxietilo, y similares. Este resto está sustituido con sustituyentes adicionales o no está sustituido con otros sustituyentes.



- El término "alquiltio" se refiere a grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada unidos a un átomo enlazador de azufre, por ejemplo, metiltio y similares.
- 5 El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, por ejemplo, isopropoximetilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- EL término "alcoxialquenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con un grupo alcoxi, por ejemplo, 3-metoxialilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- 10 El término "alcoxialquinilo" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con un grupo alcoxi, por ejemplo, 3-metoxi-propargilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- 15 El término "alquenil C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" se refiere a un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente sustituido con un grupo cicloalquilo de tres a ocho miembros, por ejemplo, 4-(ciclopropil)-2-butenilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- 20 El término "alquinil C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" se refiere a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente sustituido con un grupo cicloalquilo de tres a ocho miembros, por ejemplo, 4-(ciclopropil)-2-butenilo y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- 25 El término "heterociclil-alquilo C<sub>1-10</sub>" se refiere a un grupo heterocíclico como se ha definido anteriormente sustituido con un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 10 carbonos, por ejemplo, 4-(N-metil)-piperazinilo, y similares. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- 30 El término "heterociclil-alquenilo C<sub>2-10</sub>" se refiere a un grupo heterocíclico como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente, que tiene de 2 a 10 carbonos, por ejemplo, 4-(N-alil)piperazinilo, y similares. También se incluyen restos en los que el grupo heterocíclico está sustituido en un átomo de carbono con un alquenilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- 35 El término "heterociclil-alquinilo C<sub>2-10</sub>" se refiere a un grupo heterocíclico como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente, que tiene de 2 a 10 carbonos, por ejemplo, 4-(N-propargil)piperazinilo, y similares. También se incluyen restos en los que el grupo heterocíclico está sustituido en un átomo de carbono con un alquenilo. Cualquiera de las porciones del resto está sin sustituir o sustituida.
- 40 El término "oxi" se refiere a un oxígeno que está doblemente enlazado a un átomo de carbono. Un experto en la materia entiende que un "oxo" necesita un segundo enlace respecto del átomo al que está unido el oxo. Por consiguiente, se entiende que un oxo no puede estar sustituido en un anillo de arilo o heteroarilo, a menos que forme parte del sistema aromático en forma de un tautómero.
- 45 El término "oligómero" se refiere a un polímero de bajo peso molecular, cuyo peso molecular medio en número es típicamente menor de aproximadamente 5000 g/mol, y cuyo grado de polimerización (número medio de unidades de monómero por cadena) es mayor de uno y típicamente igual o menor de aproximadamente 50.
- 50 "Sulfonamidilo" o "sulfonamido" se refiere a un radical  $-S(=O)_2-NR'R'$ , donde cada R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono de anillo). Los grupos R' en  $-NR'R'$  del radical  $-S(=O)_2-NR'R'$  pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Un grupo sulfonamido está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, respectivamente.
- 55 Los compuestos descritos pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos estos posibles diastereómeros, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos pueden mostrarse sin una estereoquímica definida en determinadas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos divulgados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. A lo largo del transcurso de los procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.
- 60 La presente invención incluye todas las formas de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un inhibidor de la invención.
- 65 Los sustituyentes para radicales alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo derivados monovalentes y divalentes (incluyendo aquellos grupos citados normalmente como alquilenilo, alquenilo, heteroalquilenilo,

heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, y heterocicloalqueno) pueden ser uno o más de una diversidad de grupos seleccionados entre, pero sin limitación: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'C(O)OR', -NR-C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub> en un número en el intervalo de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'', R''' y R'''' se refieren cada uno preferentemente de manera independiente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o sin sustituir, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un inhibidor de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Cuando R' y R'' o R'' y R''' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, se entiende que -NR'R'' incluye, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo, 4-piperazinilo, y 4-morfolinilo. A partir de la descripción anterior de sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, y similares).

De manera similar a los sustituyentes descritos para radicales alquilo anteriores, los sustituyentes ejemplares para grupos arilo y heteroarilo (así como sus derivados divalentes) son variados y se seleccionan entre, por ejemplo: halógeno, alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'C(O)OR', -NR-C(NR'R'')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN y NO<sub>2</sub>, -R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R'', R''' y R'''' se seleccionan preferentemente de manera independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando un inhibidor de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Tal como se usa en el presente documento, 0-2 en el contexto de -S(O)<sub>(0-2)</sub>- son números enteros de 0, 1, y 2.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula -T-C(O)-(CRR')<sub>q</sub>-U-, en la que T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en la que A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR' o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos en el nuevo anillo formado de este modo puede reemplazarse opcionalmente con un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CRR')<sub>s</sub>-X'-(C''R''')<sub>d</sub>-, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' se seleccionan preferentemente de manera independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que forman dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (<sup>3</sup>H), yodo-125 (<sup>125</sup>I) o carbono-14 (<sup>14</sup>C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Combinaciones para su uso

En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un primer agente y un inhibidor de mTOR para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto mediante la administración a un sujeto de dicho primer agente seguido de la administración a dicho sujeto de dicho inhibidor de mTOR, en la que dicho primer agente es paclitaxel y en la que dicho inhibidores de mTOR es un compuesto de fórmula I-C1a, tal como se describe en las

reivindicaciones. En algunas realizaciones, dicho primer agente suprime la progresión de una o más fases del ciclo celular después de la fase G1. En algunas realizaciones, las una o más fases del ciclo celular después de la fase G1 se seleccionan entre el grupo que consiste en la fase G2, la fase M, y la fase de transición G2/M. En general, la administración del primer agente precede a la primera administración de un inhibidor de mTOR como parte de un régimen terapéutico. En algunas realizaciones, la administración del primer agente seguida de la administración del inhibidor de mTOR proporciona un efecto sinérgico. El efecto sinérgico puede ser un efecto terapéutico que es mayor que cualquiera de los dos agentes usados individualmente en cantidades comparables en condiciones comparables. El efecto sinérgico puede ser un efecto terapéutico que es mayor que los resultados esperados al sumar los efectos de cada agente individualmente. En algunas realizaciones, el efecto sinérgico es un efecto terapéutico que es mayor que el efecto de administrar los agentes simultáneamente, o en orden inverso. Esta combinación para su uso puede abarcar el suministro de una composición que comprende tanto dicho inhibidor de mTOR como dicho primer agente, en la que el inhibidor de mTOR se libera sustancialmente de la composición en una forma activa en un instante posterior que la liberación del primer agente en una forma activa.

Tal como se usa en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de dicho primer agente y dicho inhibidor de mTOR administrada en el orden divulgado en el presente documento se refiere a una combinación de dicho primer agente y dicho inhibidor de mTOR, en la que la combinación es suficiente para efectuar la aplicación prevista, incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento de la enfermedad, tal como se define en el presente documento. En esta combinación para su uso está abarcado el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho primer agente y/o dicho inhibidor de mTOR en combinación para efectuar dicho tratamiento. También se contempla en la combinación para su uso el uso de una cantidad subterapéutica de un primer agente y/o un inhibidor de mTOR en la combinación para tratar una patología prevista. Los componentes individuales de la combinación, aunque estén presentes en cantidades subterapéuticas, producen de manera sinérgica un efecto eficaz y/o reducen un efecto secundario en una aplicación prevista.

la cantidad del primer agente y del inhibidor de mTOR administrada en el orden divulgado en el presente documento puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o del sujeto y la patología que se esté tratando, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la patología, el modo de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia.

#### Primeros agentes

En el presente documento también se describe una diversidad de tipos de moléculas que pueden usarse como primeros agentes. Por ejemplo, el primer agente puede ser un compuesto biológico o químico, tal como una molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, péptido, peptidomimético, proteína (por ejemplo, anticuerpo), liposoma, o un polinucleótido (por ejemplo, ARN pequeño interferente, microARN, antisentido, aptámero, ribozima, o triple hélice). Algunas clases ejemplares de compuestos químicos adecuadas para su uso se detallan en las secciones a continuación. El primer agente puede ser cualquier primer agente conocido en la técnica para suprimir la progresión de una o más fases del ciclo celular después de la fase G1. Preferentemente, el primer agente no suprime la progresión de la fase G1. En algunas realizaciones, el primer agente suprime preferente o específicamente la progresión de una sola fase del ciclo celular o una transición de fase después de G1. Las fases del ciclo celular posteriores a G1 incluyen las fases S (es decir, síntesis), G2 y M (es decir, mitosis), así como transiciones entre cada una de las fases (es decir, transición G1/S, transición S/G2, y transición G2/M). La fase M comprende además la progresión a lo largo de la profase, metafase, anafase, telofase, y concluye con la citocinesis. Un primer agente puede suprimir una o más fases del ciclo después de G1, en cualquier combinación. La supresión por un primer agente puede ser específica para células asociadas con un trastorno proliferativo (por ejemplo, cáncer, ya sea benigno o maligno), o puede afectar a células tanto asociadas con la enfermedad como no asociadas con la enfermedad (por ejemplo, normales). En algunas realizaciones, un primer agente es específico para las células en división. En general, la supresión de la progresión de una fase del ciclo celular se evidencia por la acumulación de células en la fase suprimida en la población de células tratadas respecto de una población de control de células no tratadas. En general, la supresión de una transición de fase en el ciclo celular se evidencia por la acumulación de células en la fase inmediatamente antes de la transición (por ejemplo, acumulación en la fase G2 tardía para un supresor de la transición G2/M) respecto de una población de control de células no tratadas. En algunas realizaciones, un supresor de fase del ciclo celular suprime la progresión del ciclo celular en al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o más de las células tratadas en relación a una población de control de células no tratadas.

La supresión de una o más fases del ciclo celular puede determinarse rutinariamente mediante cualquier método conocido en la técnica, para agentes conocidos y nuevos. Por ejemplo, puede determinarse el estado de ciclo celular para poblaciones de células mediante citometría de flujo usando colorantes fluorescentes que tiñen el contenido de ADN de los núcleos celulares (Barlogie, B. et al, Cancer Res., (1983), 43(9), 3982-97). La citometría de flujo proporciona información cuantitativa acerca del contenido de ADN de las células y por lo tanto permite la determinación de los números relativos de células en las fases G1, S y G2/M del ciclo celular. Debido a que el contenido de ADN del núcleo celular varía a lo largo del ciclo de una manera razonablemente predecible, es decir, las células en G2 o M tienen el doble de contenido de ADN que las células en G1, y las células que están sintetizando ADN en la fase S tienen una cantidad de ADN intermedia, es posible monitorizar la distribución relativa de células entre las diferentes fases del ciclo celular. Como ejemplo adicional, el documento EP 798386 describe un método para el

análisis del ciclo celular de subpoblaciones presentes en muestras celulares heterogéneas. Este método emplea incubación secuencial de la muestra con anticuerpos monoclonales marcados fluorescentemente para identificar tipos celulares específicos y un fluorocromo que se une específicamente a los ácidos nucleicos. Hauser y Bauer (Plant and Soil, (2000), 226, 1-10) usaron  $\beta$ -glucuronidasa (GUS) para estudiar la división celular en un meristemo vegetal y Brandeis y Hunt (EMBO J., (1996), 15, 5280-5289) usaron proteínas de fusión a cloranfenicol acetil transferasa (CAT) para estudiar variaciones en los niveles de ciclinas, y la Patente de los Estados Unidos n.º 6.048.693 describe un método para explorar respecto de compuestos que afectan a proteínas reguladoras del ciclo celular, en el que la expresión de un gen indicador se relaciona con elementos de control sobre los que actúan las ciclinas u otras proteínas de control del ciclo celular. En este método, la expresión temporal de un producto génico indicador está dirigida de una manera específica del ciclo celular y los compuestos que actúan en uno o más componentes del ciclo celular pueden aumentar o reducir los niveles de expresión. Jones et al (Nat. Biotech., (2004), 23, 306-312) describen un biosensor fluorescente de la mitosis basado en una señal de direccionamiento a la membrana plasmática y un NLS de antígeno T de SV40 fusionado a EYFP. A lo largo del ciclo celular, los restos indicadores se acumulan en el núcleo pero se traslocan a la membrana plasmática durante la mitosis, entre la rotura de la envoltura nuclear y su reformación. El documento WO 03/031612 describe construcciones indicadoras de ADN y métodos para determinar la posición en el ciclo celular de células de mamífero vivas mediante elementos de control de la expresión y elementos de control de la destrucción de fases específicas del ciclo celular. En la Patente de los Estados Unidos n.º 7.612.189 se describen ejemplos adicionales de métodos conocidos en la técnica para determinar el efecto de agentes sobre el ciclo celular, incluyendo el uso de indicadores y marcadores.

En algunas realizaciones, el primer agente comprende uno o más moduladores de tubulina (por ejemplo, un agente anti-microtúbulos o antimitótico). Los moduladores de tubulina incluyen cualquier agente capaz de modular la función de la tubulina dentro de una célula, tal como inhibir la polimerización, inhibir la despolimerización, y de otro modo alterar una actividad o función de los microtúbulos. Los moduladores de tubulina incluyen agentes de fase específica activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca. Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes anticáncer específicos que trabajan en las fases G<sub>2</sub>/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de  $\beta$ -tubulina de los microtúbulos, uniéndose a esta proteína. Por tanto, el desensamblaje de la proteína parece estar inhibido, deteniéndose la mitosis y produciéndose la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo, docetaxel. El paclitaxel, 13-éster 2-benzoato 4,10-diacetato de 5 $\beta$ ,20-epoxi-1,2,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13a-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina, es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia* y está disponible comercialmente en forma de solución inyectable como TAXOL®. En un miembro de la familia taxano de los terpenos. Un mecanismo de su actividad está relacionado con la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo de este modo el crecimiento de las células cancerosas. El paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovarios refractario en los Estados Unidos y para el tratamiento del cáncer de mama. Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en los carcinomas de piel y de cabeza y cuello. El compuesto también muestra un potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística, el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de los sujetos con paclitaxel produce supresión de la médula ósea (múltiples linajes celular, Ignoff, R. J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de un nivel umbral (50 nM) (Kearns, C. M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995). El docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, N-terc-butil éster, 13-éster con 2-acetato 2-benzoato de 5 $\beta$ -20-epoxi-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato; está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable como TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel q.v., preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraída de la acícula del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.

En algunas realizaciones, el primer agente comprende uno o más alcaloides de la vinca, que incluye agentes antineoplásicos específicos de fase procedentes de la vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase, seguido de la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina, y vinorelbina. La vinblastina, sulfato de vincalucoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® en forma de una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como tratamiento de segunda línea para varios tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer de testículos y varios linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin, y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis para la vinblastina. La vincristina, vincalucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como ONCOVIN® en forma de una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha demostrado ser útil en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y en menor medida, se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal. Vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalucoblastina [R-(R\*,R\*)-2,3-dihidroxitaxanodioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente en forma de una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, en particular, de los cánceres de pulmón no microcítico, de mama avanzado y de próstata

refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común para la vinorelbina.

En algunas realizaciones, el primer agente comprende uno o más inhibidores de topoisomerasa II, que incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de la mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan normalmente a las células en las fases S y G<sub>2</sub> del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y el ADN provocando roturas en la hebra de ADN. Las roturas de la hebra se acumulan y provocan la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido. El etopósido, 4'-desmetilepipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en forma de una solución inyectable o en forma de cápsulas como VePESID® y normalmente se conoce como VP-16. El etopósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres testicular y de pulmón no microcítico. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la de trombocitopenia. El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable como VUMON® y normalmente se conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común para el tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia. Otros inhibidores de topoisomerasa II incluyen epirrubicina, idarrubicina, nemorubicina, mitoxantrona, y losoxantrona.

En algunas realizaciones, el primer agente comprende uno o más agentes antineoplásicos antimetabolitos, que incluyen agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis del ADN o inhibiendo la síntesis de las bases púricas o pirimidínicas y de este modo limitando la síntesis de ADN. Por consiguiente, no se produce la fase S y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos anti-metabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, y gemcitabina. 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidindiona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo da lugar a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado es típicamente la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina. La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSARU® y normalmente se conoce como Ara-C. Se cree que la citarabina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo el alargamiento de la hebra de ADN mediante la incorporación terminal de la citarabina en la hebra de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia, y mucositis. La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina. La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina, y cladribina. La gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina muestra especificidad de fase celular en la fase S y bloquea la progresión de las células al límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con el cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina. El metotrexato, ácido N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato muestra efectos de fase celular específicamente en la fase S inhibiendo la síntesis, reparación y/o replicación del ADN mediante la inhibición de la reductasa del ácido dihidrofólico, que es necesario para la síntesis de nucleótidos de purina y de timidilato. El metotrexato está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no de Hodgkin, y carcinomas de mama, de cabeza, de cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

En algunas realizaciones, el primer agente comprende uno o más inhibidores de topoisomerasa I, que incluyen camptotecinas, tales como camptotecina y derivados de camptotecina, y funcionan típicamente suprimiendo el ciclo celular durante las fases S y/o G<sub>2</sub>. Se cree que la actividad citotóxica de la camptotecina está relacionada con su actividad inhibidora de topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán y

topotecán. El irinotecán HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable CAMPTOSAR®. El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo, SN-38, al complejo topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de las roturas irreparables de doble hebra causadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I:ADN:irinotecán o SN-38 con las enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos limitantes de la dosis del irinotecán HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea. El topotecán HCl, monoclóhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I-ADN y previene la religadura de roturas monocatenarias causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional en la molécula de ADN. El topotecán está indicado como tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico del ovario y del cáncer de pulmón microcítico. El efecto limitante de la dosis del topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente neutropenia.

Se conocen en la técnica otros ejemplos de agentes específicos del ciclo celular que suprimen la progresión de las fases del ciclo celular después de la fase G1, e incluyen, sin limitación, bleomicina, hidroxiaurea, y vindesina. También son útiles como primeros agentes cualquier compuesto quimioterapéutico descrito en el presente documento que se sepa que suprime una fase del ciclo celular después de G1, o que pueda determinarse que suprime una fase del ciclo celular después de G1 usando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo métodos de determinación del ciclo celular descritos y citados en el presente documento.

#### Compuestos inhibidores de mTOR

Un inhibidor de mTOR puede inhibir a mTOR mediante cualquier mecanismo bioquímico, incluyendo competición en el sitio de unión de ATP, competición en otra parte en el sitio catalítico de mTOR cinasa, inhibición no competitiva, inhibición irreversible (por ejemplo, modificación covalente de la proteína), o modulación de las interacciones de otras subunidades de la proteína o proteínas de unión con mTOR cinasa de un modo que dé como resultado la inhibición de la actividad de la mTOR cinasa (por ejemplo, modulación de la interacción de mTOR con FKBP12, GβL, (mLST8), RAPTOR (mKOG1), o RICTOR (mAVO3)).

En algunas realizaciones, la capacidad de un inhibidor de mTOR para inhibir a mTOR se expresa en términos de un valor de  $CI_{50}$ . Tal como se usa en el presente documento, el término " $CI_{50}$ " se refiere a la concentración inhibidora semimáxima de un inhibidor para inhibir una función biológica o bioquímica. Esta medida cuantitativa indica qué cantidad se necesita de un inhibidor concreto para inhibir un proceso biológico dado (o componente de un proceso, es decir, una enzima, célula, receptor celular o microorganismo) a la mitad. En otras palabras, por lo tanto, es la concentración inhibidora (CI) semimáxima (50%) de una sustancia (CI al 50%, o  $CI_{50}$ ).  $CE_{50}$  se refiere a la concentración plasmática necesaria para obtener el 50% de un efecto máximo *in vivo*.

La determinación de la  $CI_{50}$  puede efectuarse determinando y construyendo una curva de respuesta a la dosis y examinando el efecto de diferentes concentraciones de un inhibidor para revertir la actividad agonista. Los ensayos *in vitro* que son útiles para efectuar estas determinaciones se citan como "ensayos de cinasa *in vitro*".

En algunas realizaciones, un ensayo de cinasa *in vitro* incluye el uso de ATP marcado como donante de fósforo, y después de la reacción de cinasa, el sustrato peptídico se captura en un filtro adecuado. El ATP marcado no reaccionado y los metabolitos se redisuelven a partir del sustrato peptídico radiactivo mediante diversas técnicas, tales como aquellas que implican precipitación con ácido tricloroacético y lavado exhaustivo. La adición de varios restos cargados positivamente permite la captura sobre papel de fosfocelulosa seguido de lavado. La radiactividad incorporada en el sustrato peptídico se detecta mediante recuento de centelleo. Este ensayo es relativamente simple, razonablemente sensible, y el sustrato peptídico puede ajustarse tanto en términos de secuencia como de concentración para cumplir con los requisitos del ensayo. Se detallan otros ensayos de cinasa ejemplares en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.759.787 y en la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de serie 12/728.926.

El inhibidor de mTOR utilizado en el presente documento típicamente es altamente selectivo por la molécula diana. En un aspecto, el inhibidor de mTOR se une e inhibe directamente tanto a mTORC1 como a mTORC2. Dicha capacidad puede determinarse usando cualquier método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. Por ejemplo, la inhibición de la actividad de mTORC1 y/o mTORC2 puede determinarse mediante una reducción en la transducción de señales de la vía de PI3K/Akt/mTOR. Puede emplearse una diversidad de lecturas para establecer una reducción de la salida de dicha ruta de señalización. Algunas lecturas ejemplares no limitantes incluyen (1) una reducción de la fosforilación de Akt en los restos, incluyendo, pero sin limitación, S473 y T308; (2) una reducción en la activación de Akt evidenciada por una reducción de la fosforilación de los sustratos de Akt, incluyendo, pero sin limitación, FoxO1/O3a T24/32, GSK3a/β S21/9, y TSC2 T1462; (3) una reducción en la fosforilación de moléculas de señalización aguas abajo de mTOR, incluyendo, pero sin limitación S6 S240/244 ribosómico, 70S6K T389, y 4EBP1 T37/46; (4) inhibición de la proliferación de células, incluyendo, pero sin limitación, células normales o neoplásicas, fibroblastos embrionarios de ratón, blastocitos leucémicos, células madre del cáncer, y células que median las reacciones autoinmunes; (5) inducción de la apoptosis de células o detención del ciclo celular (por ejemplo,

acumulación de células en la fase G1); (6) reducción de la quimiotaxis; y (7) un aumento en la unión de 4EBP1 a eIF4E.

mTOR existe en dos tipos de complejos, mTORC1, que contiene la subunidad raptor y mTORC2, que contiene rictor. Como se conoce en la técnica, "rictor" se refiere a una proteína reguladora del crecimiento celular que tiene el locus génico humano 5p 13.1. Estos complejos están regulados de un modo diferente y tienen un espectro de sustratos diferente. Por ejemplo, mTORC1 fosforila a S6 cinasa (S6K) y a 4EBP1, promoviendo una traducción aumentada y la biogénesis del ribosoma para facilitar el crecimiento celular y la progresión del ciclo celular. S6K también actúa en una vía de retroalimentación para atenuar la activación de PI3K/Akt. Por lo tanto, la inhibición de mTORC1 (por ejemplo, mediante un agente biológicamente activo tal como se discute en el presente documento) da como resultado la activación de 4EBP1, dando como resultado la inhibición (por ejemplo, una reducción en) la traducción del ARN.

mTORC2 es generalmente insensible a la rapamicina y los inhibidores selectivos y se cree que modula la señalización de factores de crecimiento fosforilando el motivo hidrófobo C-terminal de algunas AGC cinasas, tales como Akt. En muchos contextos celulares, mTORC2 es necesario para la fosforilación del sitio S473 de Akt. Por lo tanto, la actividad de mTORC1 está controlada parcialmente por Akt, mientras que Akt en sí está controlado parcialmente por mTORC2.

La estimulación de factores de crecimiento de PI3K causa la activación de Akt mediante la fosforilación en los dos sitios clave, S473 y T308. Se ha comunicado que la activación completa de Akt requiere la fosforilación tanto de S473 como de T308. Akt activo promueve la supervivencia y la proliferación celular de muchas formas, que incluyen suprimiendo la apoptosis, promoviendo la captación de glucosa, y modificando el metabolismo celular. De los dos sitios de fosforilación en Akt, la fosforilación del bucle de activación en T308, mediada por PDK1, se considera indispensable para la actividad de cinasa, mientras que la fosforilación del motivo hidrófobo en S473 potencia la actividad de cinasa de Akt.

Puede determinarse la inhibición de la fosforilación de Akt usando cualquier método conocido en la técnica o descrito en el presente documento. Los ensayos representativos incluyen, pero sin limitación, inmunotransferencia e inmunoprecipitación con anticuerpos, tales como anticuerpos anti-fosfotirosina que reconocen las proteínas fosforiladas específicas. También hay disponible un kit de ELISA basado en células (SuperArray Biosciences) que cuantifica la cantidad de Akt activado (fosforilado en S473) en relación a la proteína Akt total.

También puede determinarse la inhibición selectiva de mTOR según los niveles de expresión de los genes de mTOR, sus genes de señalización aguas abajo (por ejemplo, mediante RT-PCR), o los niveles de expresión de las proteínas (por ejemplo, mediante inmunocitoquímica, inmunohistoquímica, transferencias de Western) en comparación con otras PI3-cinasas o proteína cinasas.

Los ensayos basados en células para determinar la inhibición selectiva de mTORC1 y/o mTORC2 pueden adoptar una diversidad de formatos. Esto dependerá normalmente de la actividad biológica y/o de la lectura de transducción de señales que se esté investigando. Por ejemplo, puede determinarse la capacidad del agente para inhibir que mTORC1 y/o mTORC2 fosforilen sustratos aguas abajo mediante diversos tipos de ensayos de cinasa conocidos en la técnica. Los ensayos representativos incluyen, pero sin limitación, inmunotransferencia e inmunoprecipitación con anticuerpos, tales como anticuerpos anti-fosfotirosina, anti-fosfoserina o anti-fosfotreonina que reconocen proteínas fosforiladas. Como alternativa, pueden usarse anticuerpos que reconocen específicamente una forma fosforilada particular de un sustrato de cinasa (por ejemplo, anti-fosfoAKT S473 o anti-fosfo AKT T308). Además, la actividad de cinasa puede detectarse mediante ensayos quimioluminiscentes de alto rendimiento, tales como AlphaScreen™ (disponible en Perkin Elmer) y el ensayo eTag™ (Chan-Hui, et al. (2003) *Clinical Immunology* 111: 162-174). En otro aspecto, pueden usarse ensayos de células individuales, tales como citometría de flujo, tal como se describe en el experimento PhosFlow para medir la fosforilación de múltiples sustratos aguas abajo de mTOR en poblaciones mixtas de células.

Una ventaja de los métodos de inmunotransferencia y PhosFlow es que puede medirse simultáneamente la fosforilación de múltiples sustratos de cinasa. Esto proporciona la ventaja de que puede medirse a la vez la eficacia y la selectividad. Por ejemplo, pueden ponerse en contacto las células con un inhibidor de mTOR a varias concentraciones y pueden medirse los niveles de fosforilación de sustratos tanto de mTOR como de otras cinasas. En un aspecto, se ensaya un gran número de sustratos de cinasa en lo que se denomina un "estudio de cinasa exhaustivo". Se espera que los inhibidores selectivos de mTOR inhiban la fosforilación de sustratos de mTOR sin inhibir la fosforilación de los sustratos de otras cinasas. Como alternativa, los inhibidores selectivos de mTOR pueden inhibir la fosforilación de sustratos de otras cinasas mediante mecanismos previstos o no previstos, tales como bucles de retroalimentación o redundancia.

Puede determinarse el efecto de la inhibición de mTORC1 y/o mTORC2 mediante un ensayo de formación de colonias celulares u otras formas de un ensayo de proliferación celular. Hay disponible en la técnica una gran variedad de ensayos de proliferación, y muchos de estos están disponibles en forma de kit. Los ejemplos no limitantes de ensayos de proliferación celular incluyen ensayos que comprueban la captación de timidina tritiada, la captación de BrdU (5'-bromo-2'-desoxiuridina) (kit comercializado por Calbiochem), la captación de MTS (kit comercializado por Promega), la captación de MTT (kit comercializado por Cayman Chemical), la captación del colorante CyQUANT® (comercializado por Invitrogen).

Puede efectuarse un análisis de la apoptosis y de la detención del ciclo celular mediante cualquier método ilustrado en el presente documento así como otros métodos conocidos en la técnica. Se han diseñado muchos métodos diferentes para detectar la apoptosis. Los ensayos ejemplares incluyen, pero sin limitación, el análisis TUNEL (marcado del extremo libre por dUTP mediado por TdT), ISEL (marcado de extremos *in situ*), y análisis de escalera de ADN para la detección de la fragmentación de ADN en poblaciones de células o en células individuales, análisis de anexina V que mide alteraciones en las membranas plasmáticas, detección de proteínas relacionadas con la apoptosis, tales como p53 y Fas.

Un ensayo basado en células se efectúa típicamente exponiendo las células diana (por ejemplo, en un medio de cultivo) a un compuesto de ensayo, que es un inhibidor selectivo potencial de mTORC1 y/o mTORC2, y después ensayando la lectura que se esté investigando. Dependiendo de la naturaleza de los inhibidores de mTOR candidatos, pueden añadirse directamente a las células o conjuntamente con vehículos. Por ejemplo, cuando el agente es un ácido nucleico, puede añadirse al cultivo celular por métodos bien conocidos en la técnica, que incluyen, sin limitación, precipitación por fosfato de calcio, microinyección o electroporación. Como alternativa, puede incorporarse el ácido nucleico en un vector de expresión o inserción para su incorporación en las células. Se conocen bien en la técnica vectores que contienen tanto un promotor como un sitio de clonación en el que puede unirse operablemente un polinucleótido. Dichos vectores son capaces de transcribir ARN *in vitro* o *in vivo*, y están disponibles comercialmente de proveedores tales como Stratagene (La Jolla, CA) y Promega Biotech (Madison, WI). Para optimizar la expresión y/o la transcripción *in vitro*, puede ser necesario retirar, añadir o alterar las partes 5' y/o 3' no traducidas de los clones para eliminar codones adicionales, potencialmente de iniciación de la traducción alternativos inadecuados u otras secuencias que puedan interferir con o reducir la expresión, ya sea a nivel de transcripción o traducción. Como alternativa, pueden insertarse sitios de unión a ribosomas consenso inmediatamente 5' respecto del codón de inicio para potenciar la expresión. Los ejemplos de vectores son virus, tales como baculovirus y retrovirus, bacteriófagos, adenovirus, virus adenoasociados, cósmido, plásmido, vectores fúngicos y otros vehículos de recombinación usados normalmente en la técnica que se han descrito para la expresión en una serie de hospedadores eucariotas y procariotas, y pueden usarse para terapia génica así como para la expresión de proteínas sencillas. Entre estos, se encuentran varios vectores no víricos, incluyendo complejos de ADN/liposoma, y complejos dirigidos de proteína vírica-ADN. Para potenciar el suministro a una célula, el ácido nucleico o las proteínas de la presente invención pueden conjugarse a anticuerpos o fragmentos de unión de los mismos que se unen a antígenos de la superficie. Los liposomas que también comprenden un anticuerpo de direccionamiento o un fragmento del mismo pueden usarse en los métodos de la presente invención. Pueden utilizarse otros vehículos biológicamente aceptables, incluyendo aquellos descritos en, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 19ª Ed. (2000), conjuntamente con los compuestos objeto. Se describen métodos adicionales para ensayos basados en células para determinar los efectos de agente en la progresión del ciclo celular en el documento US7612189.

En la puesta en práctica de los presentes métodos, cualquier célula que exprese PI3-cinasa  $\alpha$ , mTORC1, mTORC2 y/o Akt puede ser una célula diana. Los ejemplos no limitantes de tipos celulares específicos cuya proliferación puede inhibirse incluyen fibroblastos, células del tejido esquelético (hueso y cartílago), células de tejidos epiteliales (por ejemplo, hígado, pulmón, mama, piel, vejiga y riñón), células musculares cardíacas y lisas, células neurales (glía y neuronas), células endocrinas (adrenales, pituitaria, células de islote pancreáticas), melanocitos, y muchos tipos diferentes de células hematopoyéticas (por ejemplo, células de linaje de células B o células T, y sus correspondientes células madre, los linfoblastos). También son de interés células que muestran una propensión o fenotipo neoplásico. Es de interés particular el tipo de células que expresan diferencialmente (sobrexpresan o subexpresan) un gen causante de enfermedad. Los tipos de enfermedades que implican un funcionamiento anormal de los genes incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunitarias, cáncer, obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedades degenerativas neuronales y/o musculares, enfermedades cardíacas, trastornos endocrinos, y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 1 nM, 2 nM, 5 nM, 7 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 100 nM, 120 nM, 140 nM, 150 nM, 160 nM, 170 nM, 180 nM, 190 nM, 200 nM, 225 nM, 250 nM, 275 nM, 300 nM, 325 nM, 350 nM, 375 nM, 400 nM, 425 nM, 450 nM, 475 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM, 750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM, 950 nM, 1  $\mu$ M, 1,2  $\mu$ M, 1,3  $\mu$ M, 1,4  $\mu$ M, 1,5  $\mu$ M, 1,6  $\mu$ M, 1,7  $\mu$ M, 1,8  $\mu$ M, 1,9  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 15  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 25  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 40  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 60  $\mu$ M, 70  $\mu$ M, 80  $\mu$ M, 90  $\mu$ M, 100  $\mu$ M, 200  $\mu$ M, 300  $\mu$ M, 400  $\mu$ M, o 500  $\mu$ M o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*, y dicho valor de  $CI_{50}$  es al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, o 1000 veces menor que su valor de  $CI_{50}$  contra todas las otras PI3-cinasas de tipo I seleccionadas entre el grupo que consiste en PI3-cinasa  $\alpha$ , PI3-cinasa  $\beta$ , PI3-cinasa  $\gamma$ , y PI3-cinasa  $\delta$ . Por ejemplo, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 200, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1 o 0,5 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*. En un caso, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 100 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*. Como otro ejemplo, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 10 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe el uso de un inhibidor de mTOR, en el que el inhibidor de mTOR se une directamente a e inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente



o menor de un valor predeterminado, según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 1 nM o menor, 2 nM o menor, 5 nM o menor, 7 nM o menor, 10 nM o menor, 20 nM o menor, 30 nM o menor, 40 nM o menor, 50 nM o menor, 60 nM o menor, 70 nM o menor, 80 nM o menor, 90 nM o menor, 100 nM o menor, 120 nM o menor, 140 nM o menor, 150 nM o menor, 160 nM o menor, 170 nM o menor, 180 nM o menor, 190 nM o menor, 200 nM o menor, 225 nM o menor, 250 nM o menor, 275 nM o menor, 300 nM o menor, 325 nM o menor, 350 nM o menor, 375 nM o menor, 400 nM o menor, 425 nM o menor, 450 nM o menor, 475 nM o menor, 500 nM o menor, 550 nM o menor, 600 nM o menor, 650 nM o menor, 700 nM o menor, 750 nM o menor, 800 nM o menor, 850 nM o menor, 900 nM o menor, 950 nM o menor, 1  $\mu$ M o menor, 1,2  $\mu$ M o menor, 1,3  $\mu$ M o menor, 1,4  $\mu$ M o menor, 1,5  $\mu$ M o menor, 1,6  $\mu$ M o menor, 1,7  $\mu$ M o menor, 1,8  $\mu$ M o menor, 1,9  $\mu$ M o menor, 2  $\mu$ M o menor, 5  $\mu$ M o menor, 10  $\mu$ M o menor, 15  $\mu$ M o menor, 20  $\mu$ M o menor, 25  $\mu$ M o menor, 30  $\mu$ M o menor, 40  $\mu$ M o menor, 50  $\mu$ M o menor, 60  $\mu$ M o menor, 70  $\mu$ M o menor, 80  $\mu$ M o menor, 90  $\mu$ M o menor, 100  $\mu$ M o menor, 200  $\mu$ M o menor, 300  $\mu$ M o menor, 400  $\mu$ M o menor, o 500  $\mu$ M o menor.

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 1 nM o menor, 2 nM o menor, 5 nM o menor, 7 nM o menor, 10 nM o menor, 20 nM o menor, 30 nM o menor, 40 nM o menor, 50 nM o menor, 60 nM o menor, 70 nM o menor, 80 nM o menor, 90 nM o menor, 100 nM o menor, 120 nM o menor, 140 nM o menor, 150 nM o menor, 160 nM o menor, 170 nM o menor, 180 nM o menor, 190 nM o menor, 200 nM o menor, 225 nM o menor, 250 nM o menor, 275 nM o menor, 300 nM o menor, 325 nM o menor, 350 nM o menor, 375 nM o menor, 400 nM o menor, 425 nM o menor, 450 nM o menor, 475 nM o menor, 500 nM o menor, 550 nM o menor, 600 nM o menor, 650 nM o menor, 700 nM o menor, 750 nM o menor, 800 nM o menor, 850 nM o menor, 900 nM o menor, 950 nM o menor, 1  $\mu$ M o menor, 1,2  $\mu$ M o menor, 1,3  $\mu$ M o menor, 1,4  $\mu$ M o menor, 1,5  $\mu$ M o menor, 1,6  $\mu$ M o menor, 1,7  $\mu$ M o menor, 1,8  $\mu$ M o menor, 1,9  $\mu$ M o menor, 2  $\mu$ M o menor, 5  $\mu$ M o menor, 10  $\mu$ M o menor, 15  $\mu$ M o menor, 20  $\mu$ M o menor, 25  $\mu$ M o menor, 30  $\mu$ M o menor, 40  $\mu$ M o menor, 50  $\mu$ M o menor, 60  $\mu$ M o menor, 70  $\mu$ M o menor, 80  $\mu$ M o menor, 90  $\mu$ M o menor, 100  $\mu$ M o menor, 200  $\mu$ M o menor, 300  $\mu$ M o menor, 400  $\mu$ M o menor, o 500  $\mu$ M o menor, y el inhibidor de mTOR es sustancialmente inactivo frente a uno o más PI3-cinasas de tipo I, seleccionadas entre el grupo que consiste en PI3-cinasa  $\alpha$ , PI3-cinasa  $\beta$ , PI3-cinasa  $\gamma$ , y PI3-cinasa  $\delta$ . En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 10 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*, y el inhibidor de mTOR es sustancialmente inactivo frente a uno o más PI3-cinasas de tipo I, seleccionadas entre el grupo que consiste en PI3-cinasa  $\alpha$ , PI3-cinasa  $\beta$ , PI3-cinasa  $\gamma$ , y PI3-cinasa  $\delta$ .

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente inactivo" se refiere a un inhibidor que inhibe la actividad de su diana a menos de aproximadamente un 1%, 5%, 10%, 15% o 20% de su actividad máxima en ausencia del inhibidor, según se determina mediante un ensayo enzimático *in vitro* (por ejemplo, ensayo de cinasa *in vivo*).

En otras realizaciones, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 1000, 500, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1, o 0,5 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*, y dicho valor de  $CI_{50}$  es al menos 2, 5, 10, 15, 20, 50, 100 o 100 veces menor que su valor de  $CI_{50}$  contra todas las PI3-cinasas de tipo I seleccionadas entre el grupo que consiste en PI3-cinasa  $\alpha$ , PI3-cinasa  $\beta$ , PI3-cinasa  $\gamma$ , y PI3-cinasa  $\delta$ . Por ejemplo, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 100 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*, y dicho valor de  $CI_{50}$  es al menos 5 veces menor que su valor de  $CI_{50}$  frente a todas las otras PI3-cinasas de tipo I seleccionadas entre el grupo que consiste en PI3-cinasa  $\alpha$ , PI3-cinasa  $\beta$ , PI3-cinasa  $\gamma$ , y PI3-cinasa  $\delta$ .

En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR inhibe tanto a mTORC1 como a mTORC2 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 100 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*, y dicho valor de  $CI_{50}$  es al menos 5 veces menor que su valor de  $CI_{50}$  frente a todas las otras PI3-cinasas de tipo I seleccionadas entre el grupo que consiste en PI3-cinasa  $\alpha$ , PI3-cinasa  $\beta$ , PI3-cinasa  $\gamma$ , y PI3-cinasa  $\delta$ .

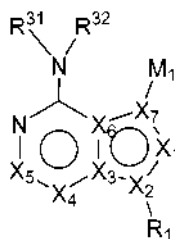
En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR inhibe a uno de mTORC1 y mTORC2 de manera selectiva con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 1000, 500, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1, o 0,5 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*. Por ejemplo, un inhibidor de mTOR utilizado en los presentes métodos inhibe selectivamente a mTORC1 con un valor de  $CI_{50}$  de aproximadamente 1000, 500, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1, o 0,5 nM o menor según se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*. Por ejemplo, se ha demostrado que la rapamicina y los derivados o análogos de rapamicina inhiben principalmente a mTORC1 y no a mTORC2. Los compuestos inhibidores de mTORC1 adecuados incluyen, por ejemplo, sirolimus (rapamicina), deforolimus (AP23573, MK-8669), everolimus (RAD-001), temsirolimus (CCI-779), zotarolimus (ABT-578), y biolimus A9 (umiroliimus).

Los inhibidores de mTOR adecuados para su uso en el presente documento pueden seleccionarse entre una diversidad de tipos de moléculas. Por ejemplo, un inhibidor puede ser un compuesto biológico o químico, tal como una molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, péptido, peptidomimético, proteína (por ejemplo, anticuerpo), liposoma, o un polinucleótido (por ejemplo, ARN pequeño interferente, microARN, antisentido, aptámero, ribozima, o triple hélice). Algunas clases ejemplares de compuestos químicos adecuadas para su uso en el presente documento se detallan en las secciones a continuación.

Son múltiples las ventajas de la inhibición selectiva de una diana celular como forma para tratar una patología mediada por dicha diana. Debido a que las células sanas dependen de las vías de señalización que se activan en el cáncer para su supervivencia, la inhibición de estas vías durante el tratamiento para el cáncer puede provocar efectos secundarios dañinos. Para que un método para tratar el cáncer sea exitoso sin provocar un daño excesivo a las células sanas, es deseable un grado muy elevado de especificidad para dirigirse al componente o a los componentes de señalización aberrantes. Además, las células cancerosas pueden depender de una señalización sobreactiva para su supervivencia (conocido como la hipótesis de adición al oncogén). De este modo, con frecuencia se observa que las células cancerosas se adaptan a la inhibición farmacológica de un componente aberrante de la señalización seleccionando mutaciones en la misma vía que superen al efecto del fármaco. Por lo tanto, las terapias para el cáncer podrían tener más éxito al superar el problema de la resistencia a los fármacos si se dirigiesen a una vía de señalización como un todo, o si se dirigiesen a más de un componente en una vía de señalización.

En la figura 1 se ilustran algunas vías de señalización que contienen mTOR. Un efector aguas abajo principal de la señalización de mTOR es la serina/treonina cinasa Akt. Akt posee un dominio de proteína conocido como el dominio PH, o dominio de homología de plecstrina, que se une a los fosfoinosítidos con alta afinidad. En el caso del dominio PH de Akt, se une a PIP3 (fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato, PtdIns(3,4,5)P3) o a PIP2 (fosfatidilinositol (3,4)-bifosfato, PtdIns(3,4)P2). PI3K fosforila a PIP2 en respuesta a señales de mensajeros químicos, tales como unión de ligando a receptores acoplados a proteína G o tirosina cinasas receptoras. La fosforilación mediante PI3K convierte a PIP2 en PIP3, reclutando a Akt en la membrana celular, donde se fosforila en serina 473 (S473) por mTORC2. La fosforilación de Akt en otro sitio, treonina 308 (T308), no depende directamente de mTORC2, sino que necesita la actividad de PI3K. Por lo tanto, La actividad de PI3K hacia Akt puede aislarse de la actividad de mTOR examinando el estado de fosforilación en treonina 308 de Akt en células que carecen de actividad de mTORC2.

En una combinación de la invención, un inhibidor de mTOR es un compuesto de fórmula I-C1a como se ha descrito en el presente documento. Por referencia, los compuestos de fórmula I-C1a se agrupan dentro de una clase más amplia de inhibidores de mTOR definida por la fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

X<sub>1</sub> es N o C-E<sup>1</sup>, X<sub>2</sub> es N o C, X<sub>3</sub> es N o C, X<sub>4</sub> es C-R<sup>9</sup> o N, X<sub>5</sub> es N o C-E<sup>1</sup>, X<sub>6</sub> es C o N, y X<sub>7</sub> es C o N; y en el que no más de dos átomos de anillo de nitrógeno son adyacentes;

R<sub>1</sub> es H, -L-alquilo C<sub>1-10</sub>, -L-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -L-alquilo C<sub>1-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -L-arilo, -L-heteroarilo, -L-alquilarilo C<sub>1-10</sub>, -L-alquilheterarilo C<sub>1-10</sub>, -L-alquilheterocicliolo C<sub>1-10</sub>, -L-alqueno C<sub>2-10</sub>, -L-alquino C<sub>2-10</sub>, -L-alqueno C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -L-alquino C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -L-heteroalquilo, -L-heteroalquilarilo, -L-heteroalquilheteroarilo, -L-heteroalquil-heterocicliolo, -L-heteroalquil-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -L-aralquilo, -L-heteroalquilo, o -L-heterocicliolo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más R<sup>3</sup> independientes;

L está ausente, -(C=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)N(R<sup>31</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)-, o -N(R<sup>31</sup>)-; E<sup>1</sup> y E<sup>2</sup> son independientemente -(W<sup>1</sup>)<sub>j</sub>-R<sup>4</sup>;

M<sub>1</sub> es un sistema de anillo de 5, 6, 7, 8, 9, o 10 miembros, en el que el sistema de anillo es monocíclico o bicíclico, sustituido con R<sub>5</sub> y además opcionalmente sustituido con uno o más -(W<sup>2</sup>)<sub>k</sub>-R<sup>2</sup>; cada k es 0 o 1; j en E<sup>1</sup> o j en E<sup>2</sup>, es independientemente 0 o 1;

W<sup>1</sup> es -O-, -NR<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)-, -N(R<sup>7</sup>)C(O)-, -N(R<sup>7</sup>)S(O)-, -N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -CH(R<sup>7</sup>)N(C(O)OR<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(C(O)R<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>8</sup>)C(O)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>8</sup>)S(O)-, o -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>2</sub>-;

W<sup>2</sup> es -O-, -NR<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)-, -N(R<sup>7</sup>)C(O)-, -N(R<sup>7</sup>)S(O)-, -N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -CH(R<sup>7</sup>)N(C(O)OR<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(C(O)R<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>8</sup>)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>8</sup>)C(O)-, -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>8</sup>)S(O)-, o -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup>, SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, arilo (por ejemplo, arilo bicíclico, arilo sin sustituir, o arilo monocíclico sustituido), hetarilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquilo-C<sub>1-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alqueno C<sub>2-10</sub>,

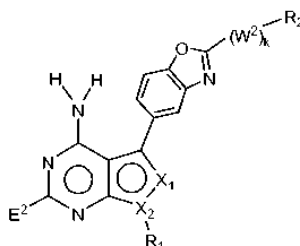
cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquinilo C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-alqueno C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-alquinilo C<sub>2-10</sub>, alquilarilo C<sub>1-10</sub> (por ejemplo, alquil C<sub>2-10</sub>-arilo monocíclico, alquil C<sub>1-10</sub>-arilo monocíclico sustituido, o alquil C<sub>1-10</sub> bicicloarilo), alquil C<sub>1-10</sub> hetarilo, alquil C<sub>1-10</sub> heterociclilo, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub> arilo, alquino C<sub>2-10</sub> hetarilo, alquino C<sub>2-10</sub> heteroalquilo, alquino C<sub>2-10</sub> heterociclilo, alquino C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquino C<sub>2-10</sub> arilo, alquino C<sub>2-10</sub> hetarilo, alquino C<sub>2-10</sub> heteroalquilo, alquino C<sub>2-10</sub> heterociclilo, alquino C<sub>2-10</sub>-cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>-alqueno C<sub>2-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>-alquinilo C<sub>2-10</sub>, heterociclilo, heterociclil-alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclil-alqueno C<sub>2-10</sub>, heterociclil-alquino C<sub>2-10</sub>, aril-alquilo C<sub>1-10</sub> (por ejemplo, monocicloaril-alquilo C<sub>2-10</sub>, monocicloaril sustituido-alquilo C<sub>1-10</sub>, o bicicloaril-alquilo C<sub>1-10</sub>), aril-alqueno C<sub>2-10</sub>, aril-alquinilo C<sub>2-10</sub>, aril-heterociclilo, hetaril-alquilo C<sub>1-10</sub>, hetaril-alqueno C<sub>2-10</sub>, hetaril-alquinilo C<sub>2-10</sub>, hetaril-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, hetaril-heteroalquilo, o hetaril-heterociclilo, en el que cada uno de dichos restos arilo bicíclico o heteroarilo está sin sustituir, o en el que cada uno de arilo bicíclico, resto de heteroarilo o resto de arilo monocíclico está sustituido independientemente con uno o más alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup>, o -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, y en el que cada uno de dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroalquilo está sin sustituir o sustituido como uno o alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -O-arilo, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup>, -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, arilo, hetarilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alqueno C<sub>2-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquinilo C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-alqueno C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-alquinilo C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub> arilo, alquil C<sub>1-10</sub> hetarilo, alquil C<sub>1-10</sub> heterociclilo, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub> arilo, alquino C<sub>2-10</sub> hetarilo, alquino C<sub>2-10</sub> heteroalquilo, alquino C<sub>2-10</sub> heterociclilo, alquino C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquino C<sub>2-10</sub> arilo, alquino C<sub>2-10</sub> hetarilo, alquino C<sub>2-10</sub> heteroalquilo, alquino C<sub>2-10</sub> heterociclilo, alquino C<sub>2-10</sub>-cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>-alqueno C<sub>2-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>-alquinilo C<sub>2-10</sub>, heterociclilo, heterociclil-alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclil-alqueno C<sub>2-10</sub>, heterociclil-alquino C<sub>2-10</sub>, aril-alquilo C<sub>1-10</sub>, aril-alqueno C<sub>2-10</sub>, aril-alquinilo C<sub>2-10</sub>, arilheterociclilo, hetaril-alquilo C<sub>1-10</sub>, hetaril-alqueno C<sub>2-10</sub>, hetaril-alquinilo C<sub>2-10</sub>, hetaril-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heteroalquilo, hetaril-heteroalquilo, o hetaril-heterociclilo, en el que cada uno de dichos restos arilo o heteroarilo está sin sustituir o está sustituido independientemente con uno o más halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup>, o -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, y en el que cada uno de dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroalquilo está sin sustituir o sustituido como uno o más halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -O-arilo, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup> o SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>. cada uno de R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, y R<sup>33</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-10</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-10</sub> está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos arilo, heteroalquilo, heterociclilo, o hetarilo, en el que cada uno de dichos grupos arilo, heteroalquilo, heterociclilo, o hetarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, -OH, -alquilo C<sub>1-10</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-arilo, -OCF<sub>3</sub>, -Oalquilo C<sub>1-10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-10</sub>)(alquilo C<sub>1-10</sub>), -NH(alquilo C<sub>1-10</sub>), -NH(arilo), -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)(alquilo C<sub>1-10</sub>), -C(O)(alquil C<sub>1-10</sub>-arilo), -C(O)(arilo), -CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>, -CO<sub>2</sub>-alquilarilo C<sub>1-10</sub>, -CO<sub>2</sub>-arilo, -C(=O)N(alquilo C<sub>1-10</sub>)(alquilo C<sub>1-10</sub>), -C(=O)NH(alquilo C<sub>1-10</sub>), -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O(alquilo C<sub>1-10</sub>), -O-arilo, -N(aril)(alquilo C<sub>1-10</sub>), -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub> alquil C<sub>1-10</sub> arilo, -S(O)<sub>0-2</sub> arilo, -SO<sub>2</sub>N(arilo), -SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1-10</sub>)(alquilo C<sub>1-10</sub>), -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-10</sub>) o -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>. R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup> en -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros; en el que dicho anillo está independientemente sin sustituir o está sustituido por uno o más -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, hetarilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u O-arilo, y en el que dicho anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros contiene independientemente 0, 1, o 2 heteroátomos más además del átomo de nitrógeno; cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cada uno de los cuales excepto para el hidrógeno está sin sustituir o sustituido con uno o más R<sup>6</sup> independientes; R<sup>6</sup> es halo, -OR<sup>31</sup>, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>arilo, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>arilo, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>; aril-alquilo C<sub>1-10</sub>, aril-alqueno C<sub>2-10</sub>, aril-alquinilo C<sub>2-10</sub>, hetaril-alquilo C<sub>1-10</sub>, hetaril-alqueno

C<sub>2-10</sub>, hetaril-alquínulo C<sub>2-10</sub>, en el que cada uno de dichos grupos alquilo, alquénulo, alquínulo, arilo, heteroalquilo, heterociclilo, o hetarilo está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más halo, ciano, nitro, -Oalquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, halo-alquénulo C<sub>2-10</sub>, halo-alquínulo C<sub>2-10</sub>, -COOH, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, o -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>; y R<sup>9</sup> es H, halo, -OR<sup>31</sup>, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>arilo, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C(=O)NR<sup>3a</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>arilo, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>; aril-alquilo C<sub>1-10</sub>, aril-alquénulo C<sub>2-10</sub>, aril-alquínulo C<sub>2-10</sub>, hetaril-alquilo C<sub>1-10</sub>, hetaril-alquénulo C<sub>2-10</sub>, hetaril-alquínulo C<sub>2-10</sub>, en el que cada uno de dichos grupos alquilo, alquénulo, alquínulo, arilo, heteroalquilo, heterociclilo, o hetarilo está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más halo, ciano, nitro, -Oalquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, halo-alquénulo C<sub>2-10</sub>, halo-alquínulo C<sub>2-10</sub>, -COOH, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, o -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>.

M<sub>1</sub> es un sistema de anillo de 5, 6, 7, 8, 9, o 10 miembros, en el que el sistema de anillo es monocíclico o bicíclico. El anillo monocíclico M<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>5</sup> (incluyendo 0, 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>5</sup>). En algunas realizaciones, el anillo monocíclico M<sub>1</sub> es aromático (incluyendo fenilo) o heteroaromático (incluyendo, pero sin limitación, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, o pirimidinilo). El anillo monocíclico M<sub>1</sub> puede ser un anillo de 5 o 6 miembros (incluyendo, pero sin limitación, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, o pirimidinilo). En algunas realizaciones, M<sub>2</sub> es un grupo heteroaromático de cinco miembros con un heteroátomo, en el que el heteroátomo es N, S, u O. En otra realización, M<sub>2</sub> es un grupo heteroaromático de cinco miembros con dos heteroátomos, en el que los heteroátomos son nitrógeno y oxígeno o nitrógeno y azufre.

El anillo bicíclico M<sub>1</sub> está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>5</sup> (incluyendo 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 sustituyentes R<sup>5</sup>). El anillo bicíclico M<sub>1</sub> es aromático o heteroaromático de 7, 8, 9, o 10 miembros. Los ejemplos de un anillo aromático bicíclico M<sub>1</sub> incluyen naftilo. En otras realizaciones, el anillo bicíclico M<sub>1</sub> es heteroaromático e incluye, pero sin limitación, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, y benzoimidazolilo.

El inhibidor de mTOR de la invención es un compuesto de fórmula I-C1a:



Fórmula I-C1a

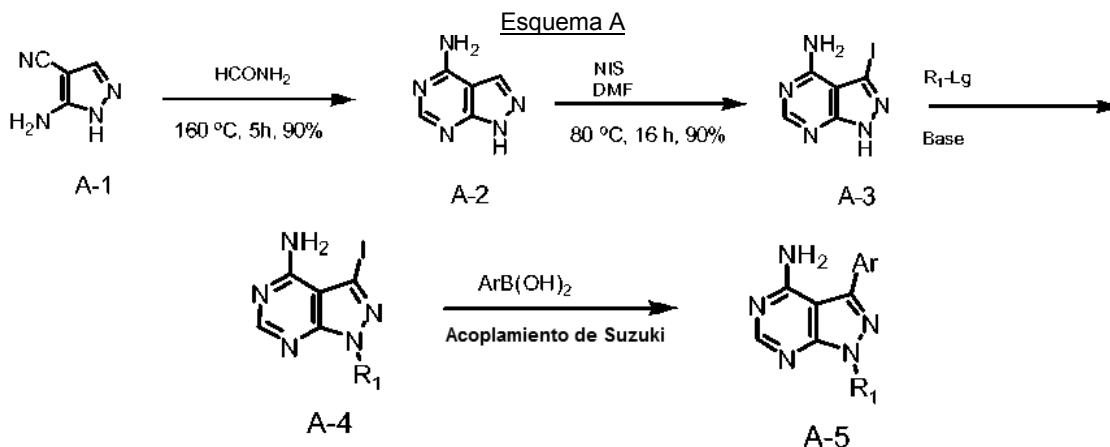
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

E<sup>2</sup> es -H;  
 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> sean N;  
 R<sub>1</sub> es -L-alquilo C<sub>1-10</sub>, -L-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -L-alquilheterociclilo C<sub>1-10</sub>, o -L-heterociclilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más R<sup>3</sup> independientes;  
 L está ausente, -(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)N(R<sup>31</sup>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)-, o -N(R<sup>31</sup>)-;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OH, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, o heterociclilo, en el que cada uno de dichos restos arilo o heteroarilo está sin sustituir o está sustituido independientemente con uno o más alquilo, heteroalquilo, alquénulo, alquínulo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup>, o -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, y en el que cada uno de dichos restos alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más alquilo, heteroalquilo, alquénulo, alquínulo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -O-arilo, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, o -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>;  
 -(W<sup>2</sup>)<sub>k</sub> es -NH-, -N(H)C(O)- o -N(H)S(O)<sub>2</sub>-;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -S(O)R<sup>31</sup>, -SONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SONR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, arilo bicíclico, arilo monocíclico sustituido, heteroarilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquilo-C<sub>1-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquénulo C<sub>2-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alquínulo C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>2-10</sub>-arilo monocíclico, monocicloaril-alquilo C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>-bicicloarilo, bicicloaril-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilarilo C<sub>1-10</sub> sustituido, aril sustituido-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub> heteroarilo, alquil C<sub>1-10</sub> heterociclilo, alquénulo C<sub>2-10</sub>, alquínulo C<sub>2-10</sub>, alquénul C<sub>2-10</sub> arilo, alquénul C<sub>2-10</sub> heteroarilo, alquénul C<sub>2-10</sub> heteroalquilo, alquénul

C<sub>2-10</sub> heterociclilo, alquil C<sub>2-10</sub> arilo, alquil C<sub>2-10</sub> heteroarilo, alquil C<sub>2-10</sub> heteroalquilo, alquil C<sub>2-10</sub> heterociclilo, alquil C<sub>2-10</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquil C<sub>2-10</sub>-cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, alcox C<sub>1-10</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, alcox C<sub>1-10</sub> alqueno C<sub>2-10</sub>, alcox C<sub>1-10</sub> alquil C<sub>2-10</sub>, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C<sub>1-10</sub>, heterocicliil-alqueno C<sub>2-10</sub>, heterocicliil-alquil C<sub>2-10</sub>, aril-alqueno C<sub>2-10</sub>, aril-alquil C<sub>2-10</sub>, aril-heterociclilo, heteroaril-alquilo C<sub>1-10</sub>, heteroaril-alqueno C<sub>2-10</sub>, heteroaril-alquil C<sub>2-10</sub>, heteroaril-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heteroaril-heteroalquilo, o heteroaril-heterociclilo, en el que cada uno de dichos restos arilo bicíclico o heteroarilo está sin sustituir, o en el que cada uno de arilo bicíclico, resto de heteroarilo o resto de arilo monocíclico está sustituido independientemente con uno o más halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup>, o -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, y en el que cada uno de dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -O-arilo, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>; R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, y R<sup>33</sup>, en cada caso, son independientemente H o alquilo C<sub>1-10</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-10</sub> está sin sustituir; y R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup> en -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros; en el que dicho anillo está independientemente sin sustituir o está sustituido por uno o más -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, u O-arilo, y en el que dicho anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros contiene independientemente 0, 1, o 2 heteroátomos más además del nitrógeno.

Esquemas de reacción - Compuestos inhibidores de mTOR

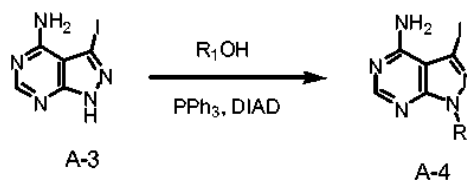
Los compuestos inhibidores de mTOR divulgados en el presente documento pueden prepararse mediante las rutas descritas a continuación. Los materiales usados en el presente documento están disponibles comercialmente o se preparan mediante métodos sintéticos conocidos generalmente en la técnica. Estos esquemas no están limitados a los compuestos listados o a cualquier sustituyente particular empleado con fines ilustrativos. La numeración no se corresponde necesariamente con aquella de las reivindicaciones u otras tablas.



En una realización, los compuestos se sintetizan condensando un heterociclo A-1 funcionalizado con formamida, para proporcionar una pirazolopirimidina A-2. La pirazolopirimidina se trata con N-yodosuccinimida, que introduce un sustituyente yodo en el anillo de pirazol como en A-3. El sustituyente R<sub>1</sub> se introduce haciendo reaccionar la pirazolopirimidina A-3 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-Lg en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, para producir un compuesto de fórmula A-4. Otras bases que son adecuadas para su uso en esta etapa incluyen, pero sin limitación, hidruro de sodio y t-butoxido de potasio. El compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-Lg tiene un resto R<sub>1</sub> como se ha definido para R<sub>1</sub> de un compuesto de fórmula I-A, y en el que -Lg es un grupo saliente adecuado, tal como haluro (que incluye bromo, yodo, y cloro), tosilato, u otro grupo saliente adecuado.

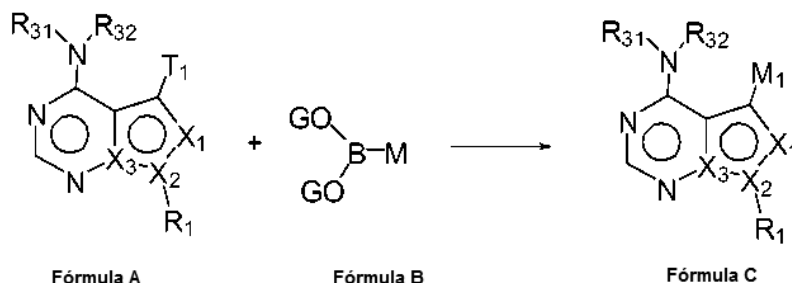
Posteriormente, se introducen los sustituyentes correspondientes a M<sub>1</sub> haciendo reaccionar ácidos aril o heteroaril borónicos con el compuesto de fórmula A-4 para obtener el compuesto A-5.

Esquema A-1



Como alternativa, Puede usarse química de Mitunobu para obtener la pirazolopirimidina alquilada A-4, tal como se muestra en el esquema A-1. La yodopirazolopirimidina A-3 se hace reaccionar con un alcohol adecuado, en presencia de trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato (DIAD) para producir la pirazolopirimidina A-4.

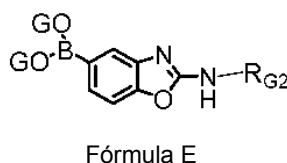
5 Esquema B



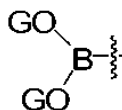
10 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden sintetizarse mediante un esquema de reacción presentado de manera general en el esquema B. La síntesis se produce mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula A con un compuesto de fórmula B para proporcionar un compuesto de fórmula C. La etapa de acoplamiento se cataliza típicamente usando, por ejemplo, un catalizador de paladio, incluyendo, pero sin limitación, tetraquis(trifenilfosfina) de paladio. El acoplamiento se efectúa generalmente en presencia de una base adecuada, siendo un ejemplo no limitante el carbonato de sodio. Un ejemplo de un disolvente adecuado para la reacción es dioxano acuoso.

15 Un compuesto de fórmula A para su uso en el esquema B tiene una estructura de fórmula A, en la que T<sub>1</sub> es triflato o halo (incluyendo bromo, cloro, y yodo), y en el que R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, R<sub>31</sub> y R<sub>32</sub> se definen como para un compuesto de fórmula I-A. Para los ácidos borónicos y los derivados de ácido como los ilustrados en la fórmula B, M es M<sub>1</sub> o M<sub>2</sub>. M<sub>1</sub> se define como para un compuesto de fórmula I-A. Por ejemplo, M<sub>1</sub> puede ser un resto 5-benzoxazolilo o 6-benzoxazolilo, incluyendo, pero sin limitación, aquellos restos M<sub>1</sub> divulgados en el presente documento. M<sub>2</sub> es un resto que se transforma sintéticamente para formar M<sub>1</sub>, después de que el resto M<sub>2</sub> se haya acoplado al núcleo bicíclico del compuesto de fórmula A.

20 Para un compuesto de fórmula B, G es hidrógeno o R<sub>G1</sub>, en el que R<sub>G1</sub> es alquilo, alquenoilo, o arilo. Como alternativa, B(OG)<sub>2</sub> se toma conjuntamente para formar un resto cíclico de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula B es un compuesto que tiene una estructura de fórmula E:

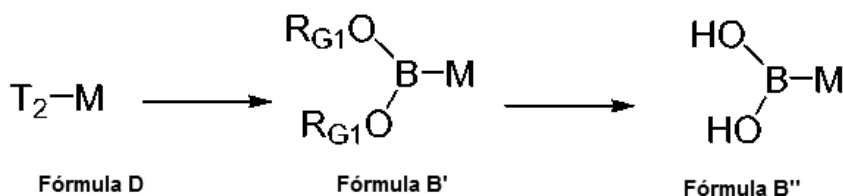


en la que G es H o R<sub>G1</sub>; R<sub>G1</sub> es alquilo, alquenoilo, o arilo. Como alternativa,



35 forma un resto cíclico de 5 o 6 miembros; y R<sub>2</sub> es un resto R<sub>G2</sub>, en el que el resto R<sub>G2</sub> es H, acilo, o un grupo protector de amino que incluye, pero sin limitación, carbamato de *tert*-butilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), bencilo (Bz), fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), p-metoxibencil (PMB), y similares.

40 Esquema C



5 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula B es un compuesto de fórmula B', en el que G es R<sub>G1</sub> o un compuesto de fórmula B'', en el que G es hidrógeno. El esquema C ilustra un esquema ejemplar para sintetizar un compuesto de fórmula B' u, opcionalmente, la fórmula B'' para su uso en el esquema de reacción C. Esta reacción se produce haciendo reaccionar un compuesto de fórmula D con un borato de trialquilo o un derivado de ácido borónico para producir un compuesto de fórmula B'. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como dioxano o tetrahidrofurano. El borato de trialquilo incluye, pero sin limitación, borato de triisopropilo y el derivado del ácido borónico incluye, pero sin limitación, bis(pinacolato)diboro.

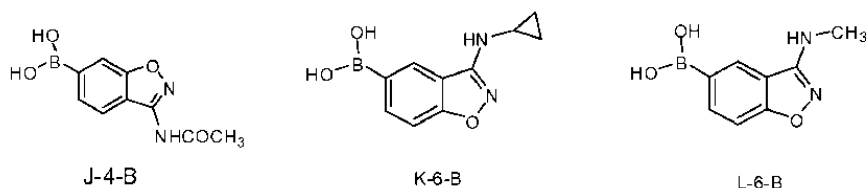
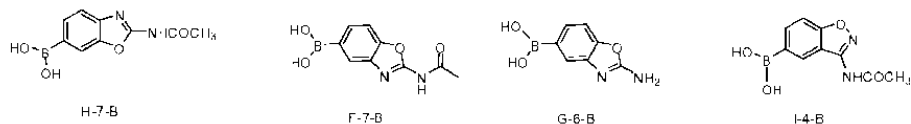
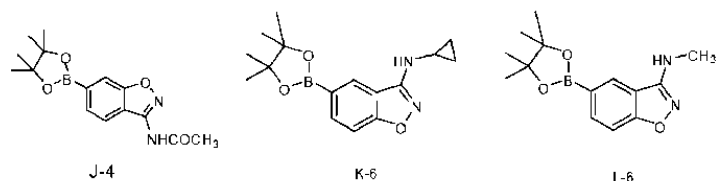
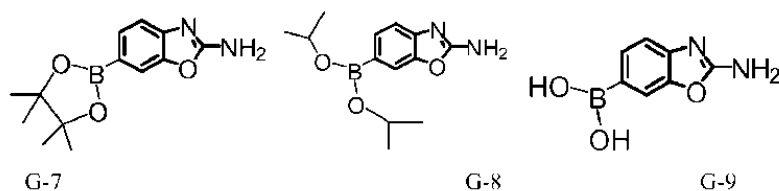
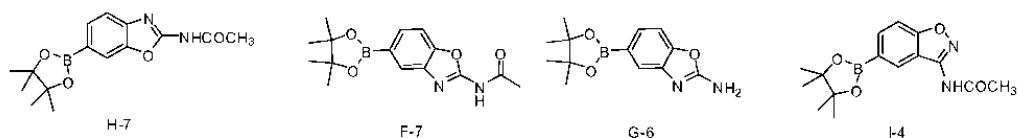
10 Cuando la reacción se lleva a cabo con borato de trialquilo, se añade en primer lugar una base, tal como n-butillito al compuesto de fórmula D para generar un anión, antes de la adición del borato. Cuando la reacción se lleva a cabo con un derivado del ácido borónico, tal como bis(pinacolato)diboro, se usa un catalizador de paladio y una base. Los catalizadores de paladio típicos incluyen, pero sin limitación, cloruro de ((difenilfosfino)ferroceno)paladio. Una base adecuada incluye, pero sin limitación, acetato de paladio.

15 Un compuesto de fórmula D para su uso en el esquema C es un compuesto en el que T<sub>2</sub> es halo u otro grupo saliente, y M es como se ha definido anteriormente en el esquema B. El compuesto de fórmula B' puede convertirse además en un compuesto de fórmula B'' mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico.

20 En una realización de un compuesto de fórmula B, B', B'', o E, los grupos G son hidrógeno. En otra de un compuesto de fórmula B, B', B'', o E, los grupos G son R<sub>G1</sub>.

En algunas realizaciones, no se efectúa una transformación sintética del resto M<sub>1</sub> después de la reacción de acoplamiento cuando, por ejemplo, M<sub>1</sub> es N-acetil-benzoxazol-5-ilo.

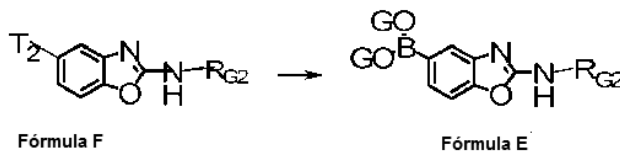
25 Algunos compuestos ilustrativos de fórmula B que pueden sintetizarse mediante el esquema C incluyen, pero sin limitación, compuestos de las siguientes fórmulas:



Puede sintetizarse un compuesto de fórmula E a partir de un compuesto de fórmula F, tal como se muestra en el esquema C-1:

Esquema C-1

5



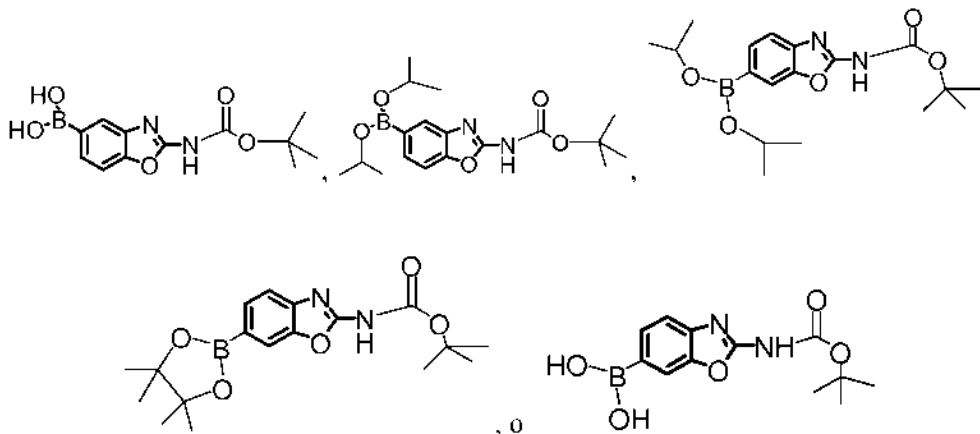
El esquema C-1 representa un esquema ilustrativo para sintetizar un compuesto de fórmula E. Esta reacción se produce haciendo reaccionar un compuesto de fórmula F con un borato de trialquilo o un derivado del ácido borónico para producir un compuesto de fórmula E. Las condiciones de la reacción son como se han descrito anteriormente en el esquema C.

Un compuesto de fórmula F para su uso en el esquema C-1 es un compuesto en el que  $T_2$  es halo (que incluye Br, Cl, e I) u otro grupo saliente (incluyendo, pero sin limitación, triflato, tosilato, y mesilato), y el resto  $G_p$  es H, acilo, o un grupo protector de amino que incluye, pero sin limitación, carbamato de *tert*-butilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), bencilo (Bz), fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), *p*-metoxibencil (PMB), y similares.

El compuesto de fórmula E, en el que G es alquilo, puede convertirse además en un compuesto de fórmula E, en el que G es hidrógeno, por tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico.

Cuando se desee, la desprotección de un sustituyente (por ejemplo, retirada de la protección de Boc de un sustituyente amino) en el resto benzoxazolilo (es decir,  $M_1$  de fórmula C) se efectúa después de acoplar el compuesto de fórmula B al compuesto de fórmula A.

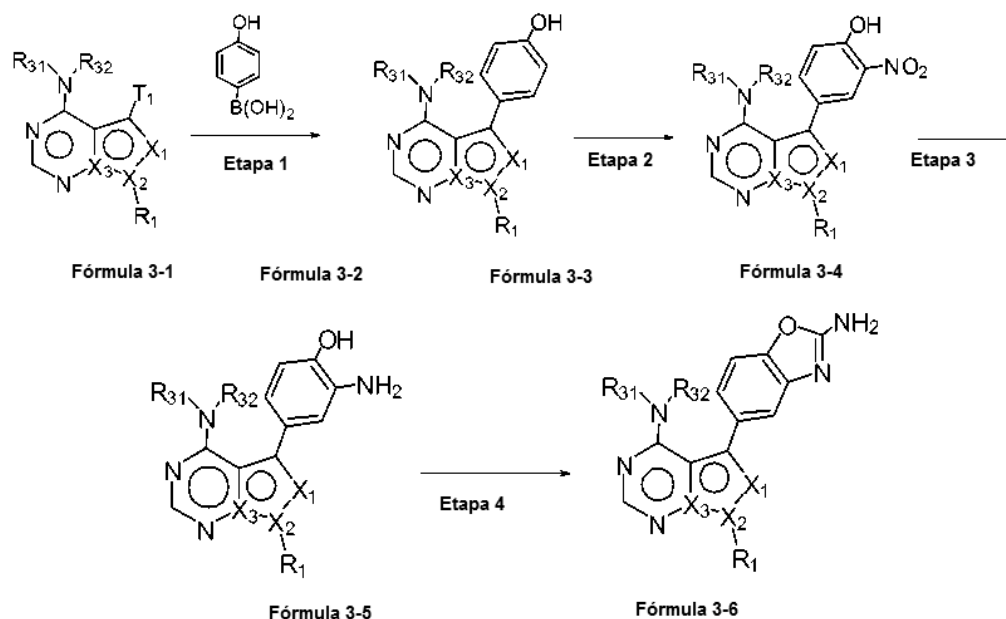
Algunos compuestos ejemplares con dichos grupos protectores, incluyen, pero sin limitación, compuestos de las siguientes fórmulas:



Puede llevarse a cabo una transformación ejemplar de  $M_2$  a  $M_1$  mediante el esquema D como se muestra a continuación.



Esquema D



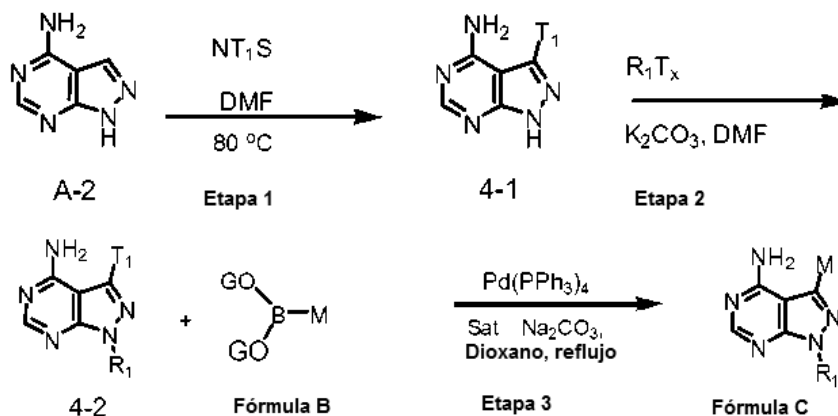
5 En la etapa 1, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 3-1 con ácido borónico 3-2, en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y una base adecuada, tal como carbonato de sodio en una mezcla de disolvente acuoso/orgánico para producir un compuesto de fórmula 3-3. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 3-3 con aproximadamente 2 equivalentes de ácido nítrico en ácido acético como disolvente para producir un compuesto de fórmula 3-4. Pueden usarse dos transformaciones alternativas para efectuar la siguiente transformación de la etapa 3. En el primer método, se trata el compuesto de fórmula 3-4 con ditionita de sodio e hidróxido de sodio en agua para producir un compuesto de fórmula 3-5. Como alternativa, se reduce el compuesto de fórmula 3-4 usando paladio sobre carbono en un disolvente adecuado en atmósfera de nitrógeno para dar un compuesto de fórmula 3-5.

15 En la etapa 4, se hace reaccionar el compuesto 3-5 con aproximadamente 1,2 equivalentes de bromuro de cianógeno en un disolvente, tal como mezcla de metanol/tetrahidrofurano para producir un compuesto de fórmula 3-6. El compuesto de fórmula 3-6 puede transformarse adicionalmente mediante otra sustitución o derivatización.

20 Un compuesto de fórmula 3-1 útil en el método del esquema D es un compuesto que tiene una estructura de fórmula 3-1, en el que T<sub>1</sub> es triflato o halo (que incluye bromo, cloro, y yodo), y en el que R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, R<sub>31</sub> y R<sub>32</sub> se definen como para un compuesto de fórmula I-A.

Pueden sintetizarse compuestos ilustrativos que tienen un núcleo de pirazolopirimidina mediante el esquema E.

25 Esquema E



En la etapa 1 del esquema E, se hace reaccionar el compuesto A-2 en dimetilformamida (DMF) con una N-halosuccinimida (NT<sub>1</sub>S) aproximadamente a 80°C, para dar el compuesto 4-1, donde T<sub>1</sub> es yodo o bromo. En la

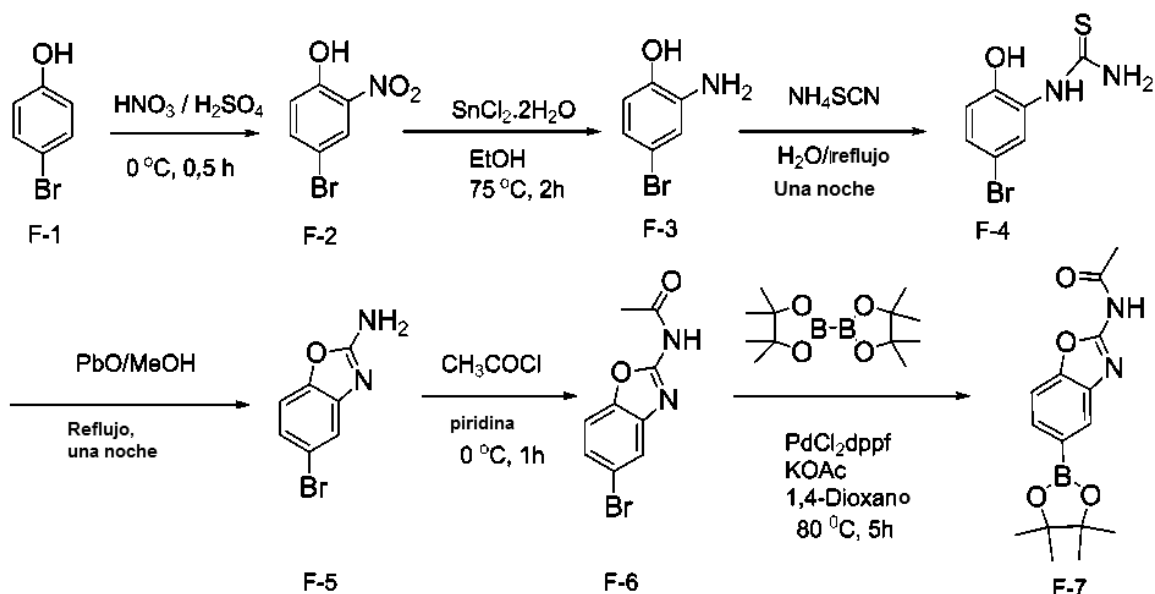
etapa 2, el compuesto 4-1 en DMF se hace reaccionar con un compuesto  $R_1T_x$ , en presencia de carbonato de potasio, para dar el compuesto 4-2. En la etapa 4, el compuesto 4-2 se acopla con un compuesto de fórmula B usando un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y en presencia de carbonato de sodio, para dar un compuesto de pirazolopirimidina como el mostrado.

5 Un compuesto de fórmula  $R_1T_x$  adecuado para su uso en el esquema de reacción E es el compuesto en el que  $R_1$  es cicloalquilo o alquilo y  $T_x$  es halo (que incluye bromo, yodo, o cloro) o un grupo saliente, incluyendo, pero sin limitación, mesilato o tosilato.

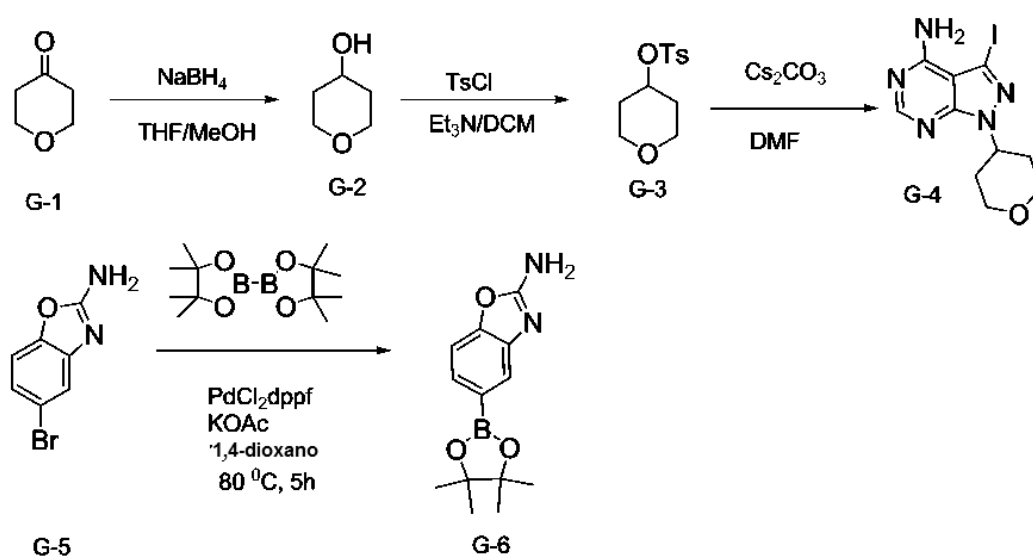
10 Los esquemas de reacción F-M ilustran métodos de síntesis de reactivos de borano útiles para preparar intermediarios útiles en la síntesis de los compuestos divulgados en el presente documento tal como se describe en los esquemas de reacción A, B, y E anteriores, para introducir sustituyentes  $M_1$ .

15

## Esquema de reacción F

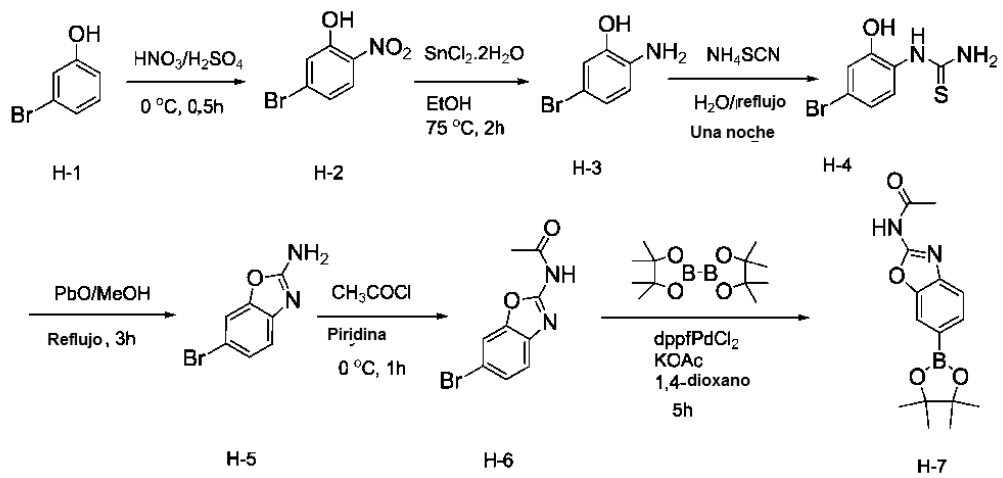


## Esquema de reacción G



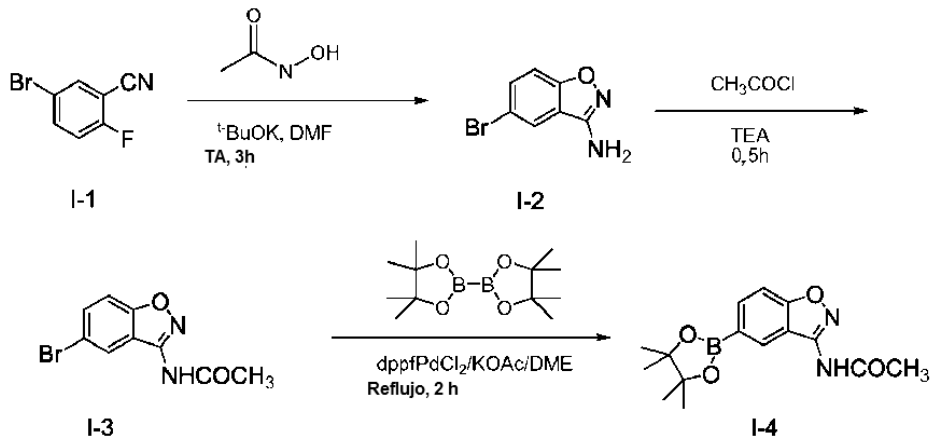
20

Esquema de reacción H



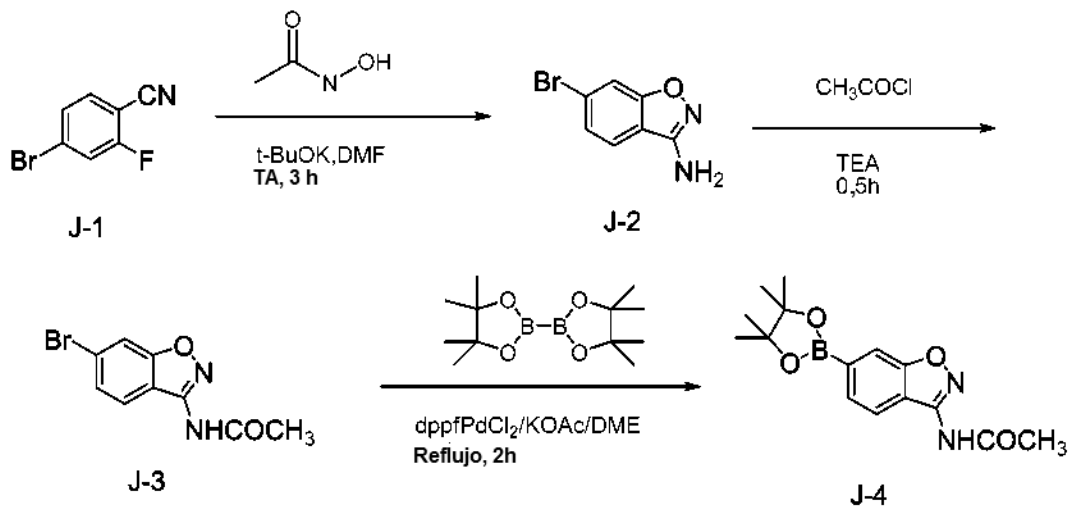
5

Esquema de reacción I

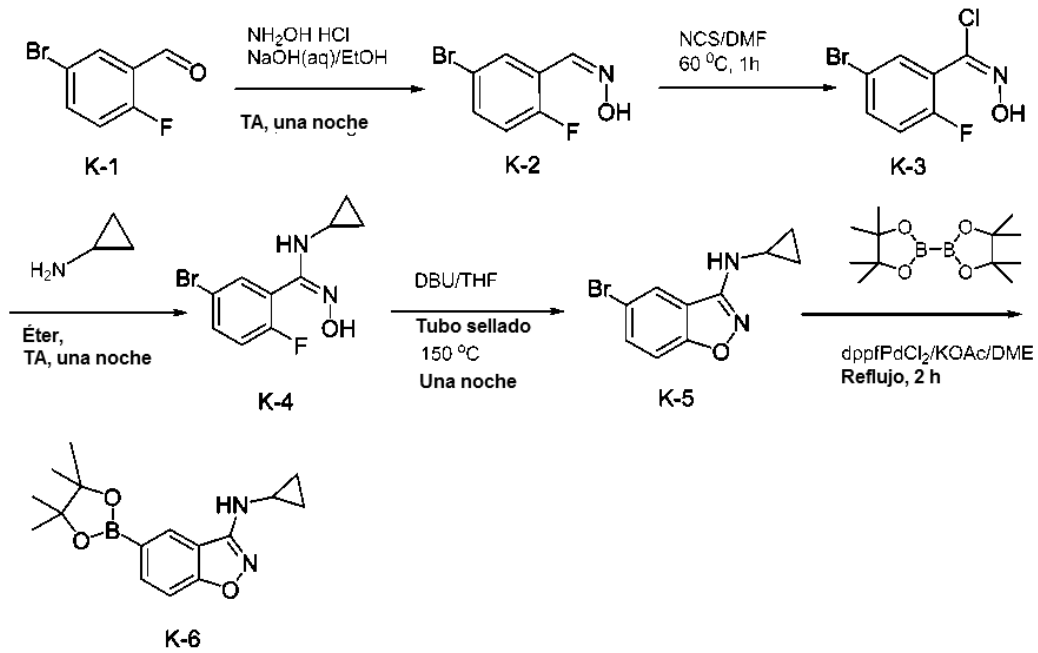


10

Esquema de reacción J

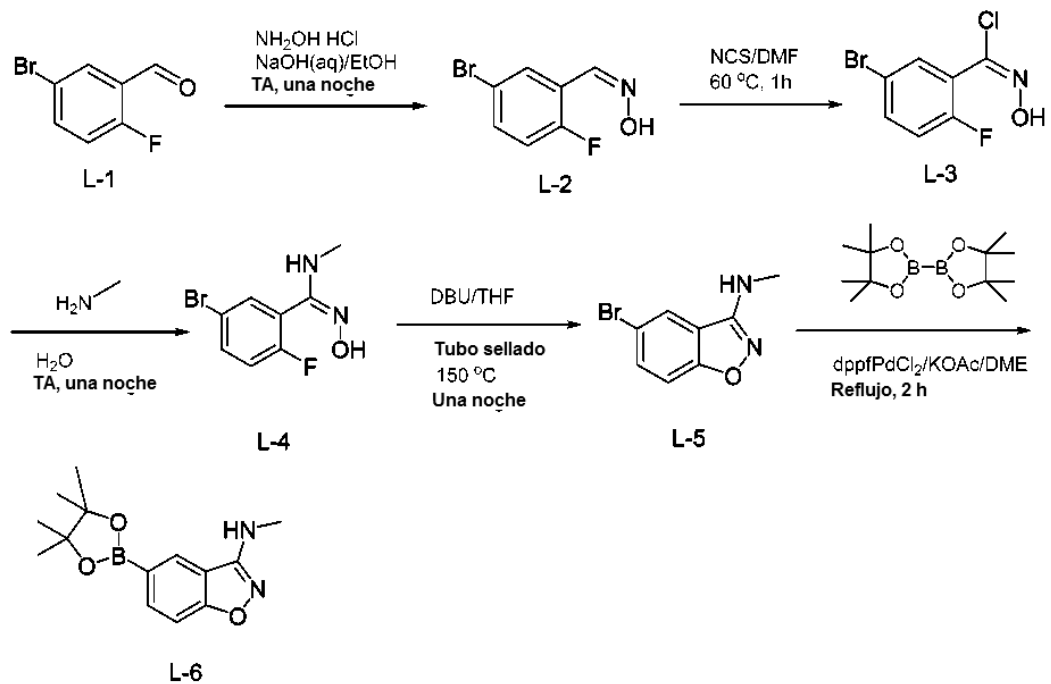


Esquema de reacción K

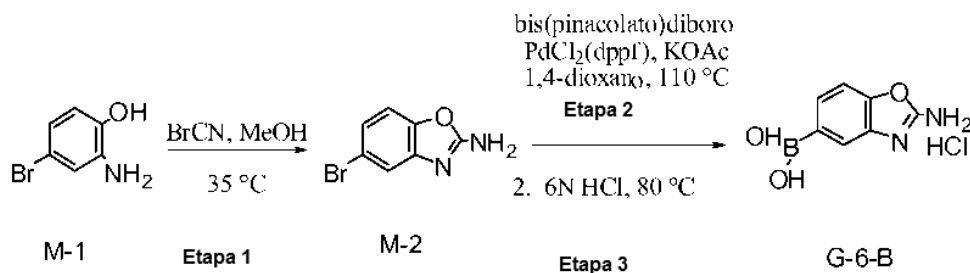


5

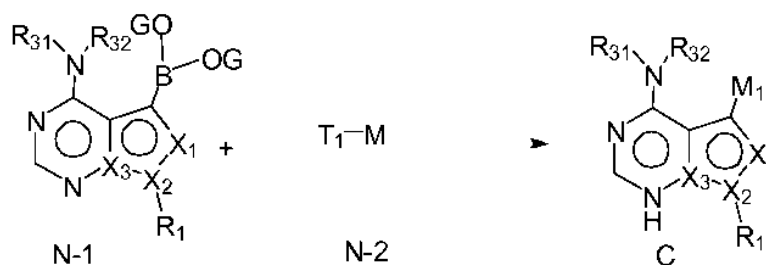
Esquema de reacción L



Esquema de reacción M



Esquema de reacción N

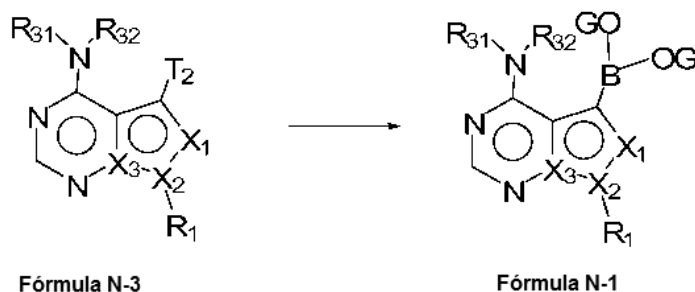


5 En un método de síntesis alternativo, se acoplan un compuesto de fórmula N-1 y un compuesto de N-2 para producir un compuesto de fórmula C. La etapa de acoplamiento se cataliza típicamente usando, por ejemplo, un catalizador de paladio, incluyendo, pero sin limitación, tetraquis(trifenilfosfina) de paladio. El acoplamiento se efectúa generalmente en presencia de una base adecuada, siendo un ejemplo no limitante el carbonato de sodio. Un ejemplo de un disolvente adecuado para la reacción es dioxano acuoso.

10 Un compuesto de fórmula N-1 para su uso en el esquema N tiene una estructura de fórmula N-1, en la que G es hidrógeno o  $\text{R}_{\text{G1}}$ , en la que  $\text{R}_{\text{G1}}$  es alquilo, alquenilo, o arilo. Como alternativa,  $\text{B}(\text{OG})_2$  del compuesto de fórmula N-1 se toma conjuntamente para formar un resto cíclico de 5 o 6 miembros.  $\text{R}_1$ ,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$ ,  $\text{R}_{31}$  y  $\text{R}_{32}$  del compuesto de fórmula N-1 se definen como para un compuesto de fórmula I-A.

15 Un compuesto de fórmula N-2 para su uso en el esquema N tiene una estructura de fórmula N-2, en la que  $\text{T}_1$  es triflato o halo (que incluye bromo, cloro, y yodo). M del compuesto de fórmula N-2 es  $\text{M}_1$  o  $\text{M}_2$ .  $\text{M}_1$  se define como para un compuesto de fórmula I. Por ejemplo,  $\text{M}_1$  puede ser un resto 5-benzoxazolilo o 6-benzoxazolilo, incluyendo, pero sin limitación, aquellos restos  $\text{M}_1$  divulgados en el presente documento.  $\text{M}_2$  es un resto que se transforma sintéticamente para formar  $\text{M}_1$ , después de que el resto  $\text{M}_2$  se haya acoplado al núcleo bicíclico del compuesto de fórmula N-1.

Esquema N-1



25 Puede sintetizarse un compuesto de fórmula N-1 como se muestra en el esquema N-1. Se hace reaccionar un compuesto de fórmula N-3 con un borato de trialquilo o un derivado de ácido borónico para producir un compuesto de fórmula N-1. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como dioxano o tetrahidrofurano. El borato de trialquilo incluye, pero sin limitación, borato de triisopropilo y el derivado del ácido borónico incluye, pero sin limitación, bis(pinacolato)diboro.

30 Cuando la reacción se lleva a cabo con borato de trialquilo, se añade en primer lugar una base, tal como n-butillito al compuesto de fórmula N-3 para generar un anión, antes de la adición del borato. Cuando la reacción se lleva a cabo

con un derivado del ácido borónico, tal como bis(pinacolato)diboro, se usa un catalizador de paladio y una base. Los catalizadores de paladio típicos incluyen, pero sin limitación, cloruro de ((difenilfosfino)ferroceno)paladio. Una base adecuada incluye, pero sin limitación, acetato de paladio.

5 Un compuesto de fórmula N-3 adecuado para su uso en el esquema N-1 es un compuesto en el que T<sub>2</sub> es halo u otro grupo saliente, tal como mesilato, tosilato, o triflato. X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>31</sub>, y R<sub>32</sub> del compuesto de fórmula N-3 es como se ha definido para un compuesto de fórmula I-A.

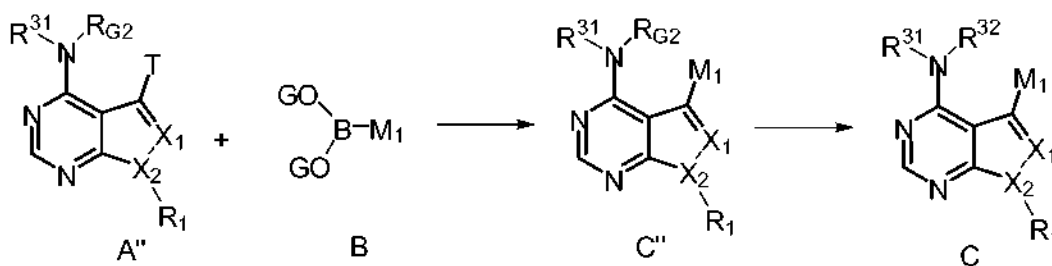
10 Un compuesto de fórmula A, B, B', B'', C, e, D, E, E'', 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, N-1'', N-3'', 3-1'', 3-3'', 3-4'', 3-5'', 3-6'', N-1'', o N-3'' puede proporcionarse en forma de su sal, incluyendo, pero sin limitación, clorhidrato, acetato, formiato, nitrato, sulfato, y boronato.

15 Puede usarse un compuesto de paladio, incluyendo, pero sin limitación, cloruro de (difenilfosfino)ferroceno paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio en la síntesis de un compuesto de fórmula A, B, B', B'', C, C'', D, E, E'', 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, N-1'', N-3'', 3-1'', 3-3'', 3-4'', 3-5'', 3-6'', N-1'', o N-3''. Cuando está presente un compuesto de paladio en la síntesis de un compuesto de fórmula A, B, B', B'', C, C'', D, E, E'', 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, N-1'', N-3'', 3-1'', 3-3'', 3-4'', 3-5'', 3-6'', N-1'', o N-3'', está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,005 equivalentes molares a aproximadamente 0,5 equivalentes molares, de aproximadamente 0,05 equivalentes molares a aproximadamente 0,20 equivalentes molares, de aproximadamente 0,05 equivalentes molares a aproximadamente 0,25 equivalentes molares, de aproximadamente 0,07 equivalentes molares a aproximadamente 0,15 equivalentes molares, o de aproximadamente 0,8 equivalentes molares a aproximadamente 0,1 equivalentes molares del compuesto de fórmula A, B, B', B'', C, D, E, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, N-1, o N-3. En algunas realizaciones, está presente un compuesto de paladio, incluyendo, pero sin limitación, cloruro de (difenilfosfino)ferroceno paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio en la síntesis de un compuesto de fórmula A, B, B', B'', C, C'', D, E, E'', 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, N-1'', N-3'', 3-1'', 3-3'', 3-4'', 3-5'', 3-6'', N-1'', o N-3'' en aproximadamente 0,07, aproximadamente 0,08, aproximadamente 0,09, aproximadamente 0,10, aproximadamente 0,11, aproximadamente 0,12, aproximadamente 0,13, aproximadamente 0,14, o aproximadamente 0,15 equivalentes molares de un material de partida de fórmula A, B, B', B'', C, C'', D, E, E'', 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, N-1'', N-3'', 3-1'', 3-3'', 3-4'', 3-5'', 3-6'', N-1'', o N-3'' que se usa para sintetizar un compuesto de fórmula A, B, B', B'', C, C'', D, E, E'', 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, N-1'', N-3'', 3-1'', 3-3'', 3-4'', 3-5'', 3-6'', N-1'', o N-3''.

20 En algunas realizaciones de los esquemas de reacción B, D, E, N o N-1 anteriores, otra realización de los compuestos de fórmula A, C, 3-1, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, A-2, 4-1, 4-2, N-1 y N-3 es como se muestra en los esquemas B'. D'. E'. N' o N-1' a continuación. En estas síntesis alternativas, la producción de un compuesto de fórmula C, 3-1, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, A-2, 4-1, 4-2, N-1 o N-3, usan compuestos que comprenden un resto amino que tiene un resto R<sub>G2</sub> presente durante una o más de las etapas sintéticas, en el que R<sub>G2</sub> es un grupo protector de amino que incluye, pero sin limitación, carbamato de *tert*-butilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), bencilo (Bz), fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), p-metoxibencil (PMB), y similares. Estos incluyen un compuesto de fórmula A'', C'', 3-1'', 3-3'', 3-4'', 3-5'', 3-6'', A-2'', 4-1'', 4-2'', N-1'' o N-3''.

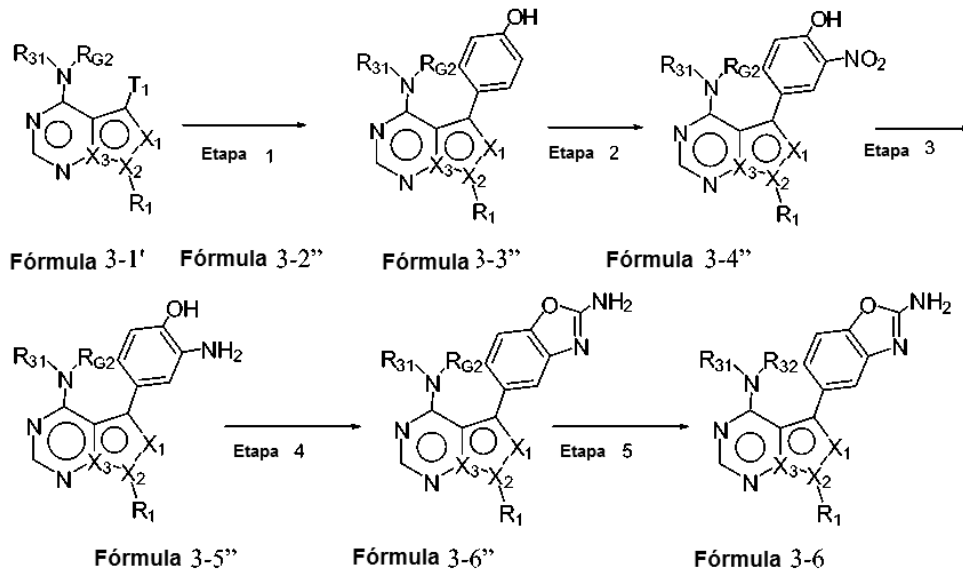
25 El resto R<sub>G2</sub> se retira, usando métodos adecuados, en cualquier punto deseado, tras lo cual el compuesto de fórmula C, 3-1, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, A-2, 4-1, 4-2, N-1 o N-3 tiene un hidrógeno R<sub>31</sub> que reemplaza al resto R<sub>G2</sub> en el resto de amino. Esta transformación se ilustra específicamente para la conversión de un compuesto de fórmula C'' en un compuesto de fórmula C (es decir, como en la etapa 4 del esquema E') y para la conversión de compuesto de fórmula 3-6'' en un compuesto de fórmula 3-6 (es decir, como en la etapa 5 del esquema D'). Esta ilustración no es en modo alguno limitante en cuanto a la elección de etapas en las que puede convertirse un compuesto que comprende un resto NR<sub>31</sub>R<sub>G2</sub> en un compuesto que comprende un resto NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub> en el que el resto R<sub>32</sub> es hidrógeno.

Esquema B'



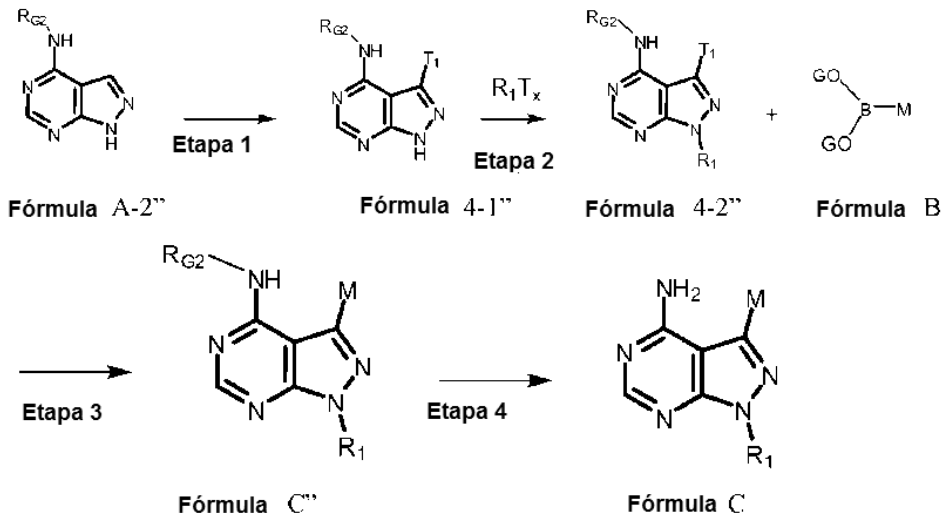
50

Esquema D'

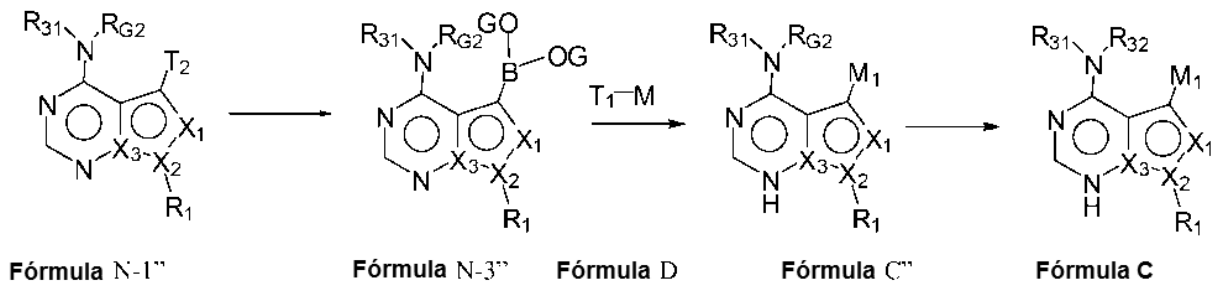


Esquema E'

5



Esquema N' y N-1''



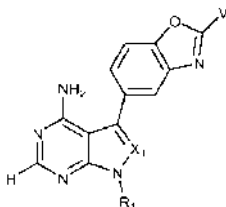
10

Además, la invención abarca métodos de síntesis de los compuestos de A, B, B', B'', C, E, 3-1,3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, N-1 o N-3, en los que uno o más de M, M<sub>1</sub>, o R<sub>1</sub> tiene un grupo protector presente durante una o más etapas de la síntesis. Los grupos protectores adecuados para su uso para un resto M, M<sub>1</sub>, o R<sub>1</sub> se conocen bien en la técnica, así como los métodos para su incorporación y retirada, y los reactivos adecuados para dichas transformaciones.

15

Los compuestos divulgados en el presente documento donde  $X_4$  es  $C-R^9$  pueden prepararse por métodos análogos a aquellos descritos en los esquemas ilustrados anteriormente.

5 Algunos compuestos ilustrativos divulgados en el presente documento que son inhibidores de mTOR se describen a continuación.



Subclase 1a

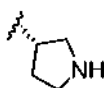
10 Los compuestos ilustrativos de la invención incluyen aquellos de la subclase 1a, donde los sustituyentes  $R_1$ ,  $X_1$ , y  $V$  son como se describen a continuación.

15 En algunas realizaciones, cuando  $R_1$  es  $CH_3$  y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es Et y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es iPr y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En una realización,  $R_1$  es iPr,  $X_1$  es N, y  $V$  es  $NH_2$ . En otra realización,  $R_1$  es iPr,  $X_1$  es N, y  $V$  es NHCOMe. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es ciclobutilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es ciclopentilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es fenilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es piridin-2-ilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es N-metilaminociclohex-4-ilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es N-metilpiperidin-4-ilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es N-metilaminociclobut-3-ilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es terc-butilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es 1-ciano-but-4-ilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es 1-ciano-prop-3-ilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es 3-azetidinitilo y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ .

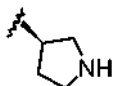
En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



40 y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

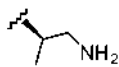


45 y  $X_1$  es N,  $V$  es fenilamino, NHMe,  $NH_2$ , NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o  $NHSO_2Me$ . En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

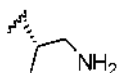




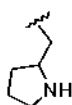
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



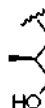
5 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



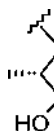
10 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



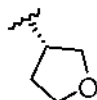
15 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



20 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



25 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



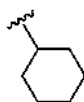
30 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



35 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

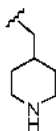


40 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



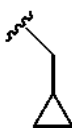
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

5



y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

10



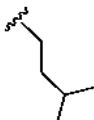
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

15



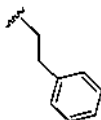
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

20



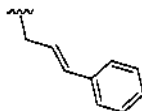
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

25



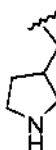
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

30



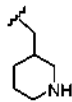
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

35

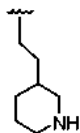


y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En

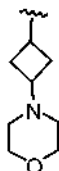
otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



- 5 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



- 10 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



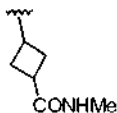
- 15 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



- 20 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



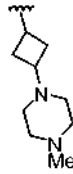
- 25 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



- 30 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

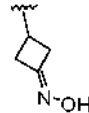


- 35 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



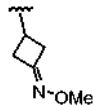
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

5



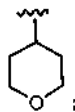
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

10



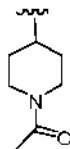
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

15



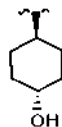
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

20



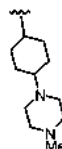
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

25



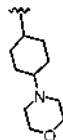
y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me.

30 En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

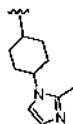


y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En

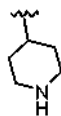
otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



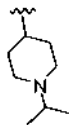
- 5 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



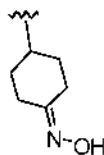
- 10 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



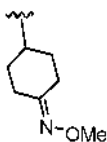
- 15 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



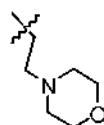
- 20 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



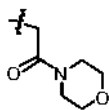
- 25 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



- 30 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

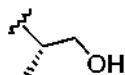


- 35 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

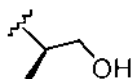


y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me.

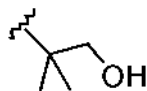
5 En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



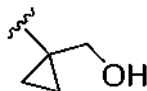
10 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



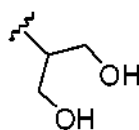
15 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



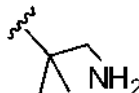
20 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



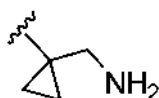
25 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



30 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

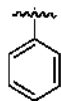


35 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

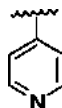


40 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me.

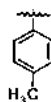
En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



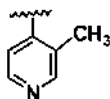
- 5 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



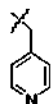
- 10 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



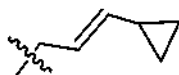
- 15 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



- 20 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



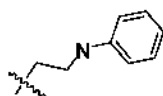
- 25 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



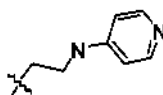
- 30 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



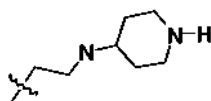
- 35 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



- 40 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NHEt, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

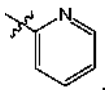


y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>Et, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

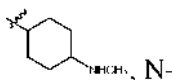


5 y X<sub>1</sub> es N, V es fenilamino, NHMe, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>Et, NHCOH, NHCOMe, NHCOEt, NHCOiPr, NHCOOMe, o NHSO<sub>2</sub>Me.

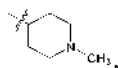
En las realizaciones indicadas, piridin-2-ilo es



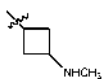
10 N-metilaminociclohex-4-ilo es



15 metilpiperidin-4-ilo es



20 y N-metilaminociclobut-3-ilo es

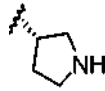


25 Los compuestos ilustrativos de la invención incluyen aquellos de la subclase 1a, donde los sustituyentes R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, y V son como se describen a continuación. En algunas realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es H y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub> y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es Et y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es iPr y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es ciclobutilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es ciclopentilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es fenilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es piridin-2-ilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es N-metilaminociclohex-4-ilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es N-metilpiperidin-4-ilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es N-metilaminociclobut-3-ilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es *tert*-butilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es 1-ciano-but-4-ilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es 1-ciano-prop-3-ilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es 3-azetidilo y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



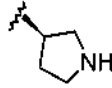
50 y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es





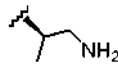
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

5



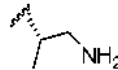
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

10



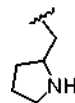
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

15



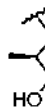
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

20



y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

25



y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

30



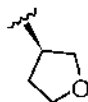
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

35



y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

40



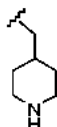
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



5 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



10 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



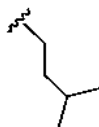
15 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



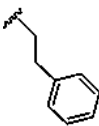
20 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



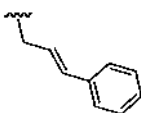
25 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



30 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



35 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

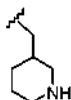


40

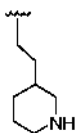
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



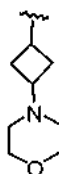
5 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



10 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



15 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



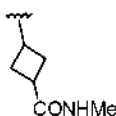
20 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



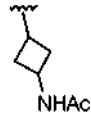
25 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



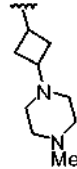
30 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



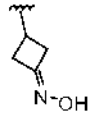
35 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



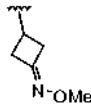
5 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



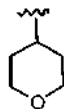
10 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



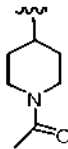
15 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



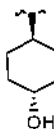
20 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



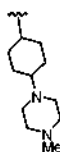
25 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



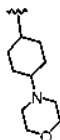
30 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



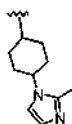
y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



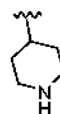
5 y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



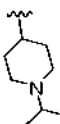
10 y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



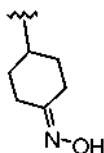
15 y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



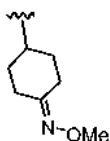
20 y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



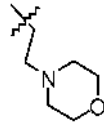
25 y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



30 y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es

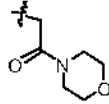


35 y X<sub>1</sub> es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando R<sub>1</sub> es



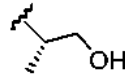
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

5

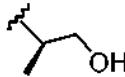


y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino.

10 En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

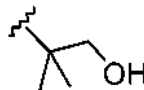


15 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



20 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

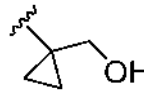
20



25 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones,

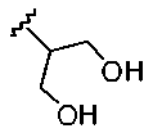
25

cuando  $R_1$  es



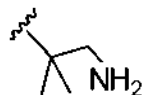
30 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

30

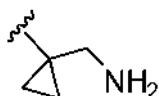


35 y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

35



y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



5

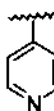
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino.

En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



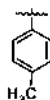
10

y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



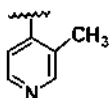
15

y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



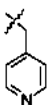
20

y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



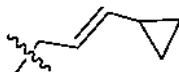
25

y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



30

y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



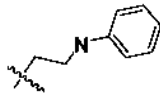
35

y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



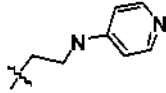
40

y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es



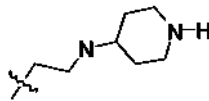
y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

5



y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino. En otras realizaciones, cuando  $R_1$  es

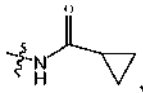
10



y  $X_1$  es N, V es ciclopropanocarboxamido, ciclopropilamino, morfolinoetilamino, o hidroximetilamino.

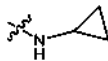
15

En las realizaciones indicadas, ciclopropanocarboxamido es



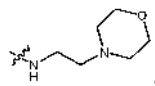
ciclopropilamino es

20



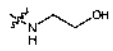
2-morfolinoetilamino es

25



hidroxietilamino es

30



y N-morfolino es

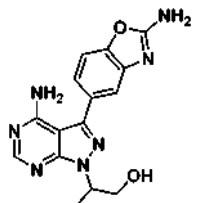
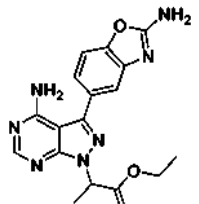
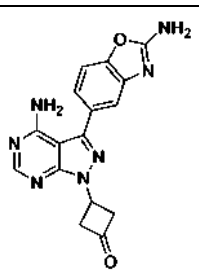
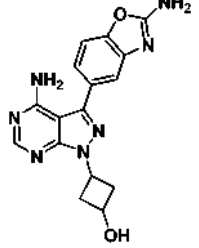
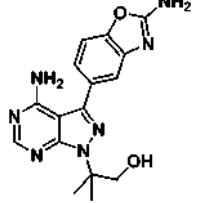
35





Tabla 1. Actividad biológica de varios compuestos inhibidores de mTOR ilustrativos de la invención.

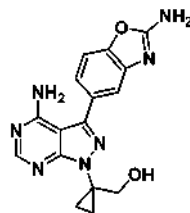
	Estructura	Cl <sub>50</sub> de mTOR (nM)	Cl <sub>50</sub> de PI3K α (nM)	Cl <sub>50</sub> de PI3K β (nM)	Cl <sub>50</sub> de PI3K γ (nM)	Cl <sub>50</sub> de PI3K δ (nM)	CE <sub>50</sub> de PC3 (nM)
1		++++	+++	++	++++	+++	++++
2		++++	++	+	+++	+++	+++
5		++++	+++	++	++++	+++	++++
6		++++	++	+	++	+++	+++
7		++++	+++	++	++	+++	++
22		++++	++++	++	+++	+++	++

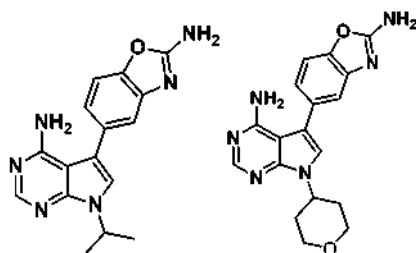
	Estructura	Cl <sub>50</sub> de mTOR (nM)	Cl <sub>50</sub> de PI3K α (nM)	Cl <sub>50</sub> de PI3K β (nM)	Cl <sub>50</sub> de PI3K γ (nM)	Cl <sub>50</sub> de PI3K δ (nM)	CE <sub>50</sub> de PC3 (nM)
23		++++	++	+	++	++	
24			+	+	+	+	
25			+++	++	++++	+++	
26			++++	+++	++++	+++	
27			++	+	+	+++	

La tabla 1 muestra la actividad biológica en ensayos de cinasa de mTOR y PI3K de varios compuestos de la invención. La escala utilizada en la tabla 1 es la siguiente: ++++ menos de 100 nM; +++ menos de 1,0 μM; ++ menos de 10 μM; y + mayor de 10 μM.

5

En otras realizaciones, la presente invención proporciona los siguientes compuestos:





Cualquiera de los compuestos mostrados anteriormente puede mostrar una actividad biológica en un ensayo de inhibición de mTOR o PI3K de entre aproximadamente 0,5 nM y 25  $\mu$ M ( $CI_{50}$ ).

En algunas realizaciones, la invención proporciona un tratamiento combinado que comprende un inhibidor de mTOR, que puede ser un compuesto proporcionado en el presente documento y un primer agente también proporcionado en el presente documento. El inhibidor de mTOR es un compuesto de fórmula I-C1a, o un compuesto de la tabla 1, y el primer agente es paclitaxel.

Los métodos objeto son útiles para tratar una patología asociada con mTOR, y/o con la desregulación del ciclo celular. Cualquier patología que sea el resultado directo o indirecto de una actividad o nivel de expresión anormal de mTOR puede ser una patología prevista. La patología es un trastorno proliferativo, tales como los descritos en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, cáncer.

#### Dianas de enfermedades

Se han comunicado una gran variedad de patologías asociadas con mTOR y/o PI3-cinasa. PI3-cinasa  $\alpha$ , una de las cuatro isoformas de las PI3-cinasas de tipo I, se ha relacionado, por ejemplo, con una serie de trastornos proliferativos humanos, tales como cánceres. Se ha demostrado que la angiogénesis requiere de manera selectiva de la isoforma  $\alpha$  de PI3K para el control de la migración de células endoteliales. (Graupera et al, Nature 2008;453;662-6). Se cree que las mutaciones en el gen que codifica PI3K  $\alpha$  o las mutaciones que producen la regulación positiva de PI3K  $\alpha$  se producen en muchos cánceres humanos, tales como cánceres de pulmón, estómago, endometrio, ovario, vejiga, mama, colon, cerebro y piel. A menudo, las mutaciones en el gen que codifica PI3K  $\alpha$  son mutaciones puntuales agrupadas en varios puntos clave en los dominios helicoidales y de cinasa, tales como E542K, E545K, y H1047R. Se ha demostrado que muchas de estas mutaciones son mutaciones oncogénicas de ganancia de función. Debido a la alta tasa de mutaciones de PI3K  $\alpha$ , el uso como diana de esta vía proporciona oportunidades terapéuticas valiosas. Aunque otras isoformas de PI3K, tales como PI3K  $\delta$  o PI3K  $\gamma$  se expresan principalmente en células hematopoyéticas, PI3K  $\alpha$ , junto con PI3K  $\beta$ , se expresa de manera constitutiva.

Las patologías asociadas con PI3-cinasa y/o mTOR también pueden caracterizarse por un nivel anormalmente elevado de actividad y/o expresión de mensajeros aguas abajo de mTOR y PI3-cinasa. Por ejemplo, las proteínas o mensajeros, tales como PIP2, PIP3, PDK, Akt, PTEN, PRAS40, GSK-3 $\beta$ , p21, p27 pueden estar presentes en cantidades anormales que pueden identificarse mediante cualquier ensayo conocido en la técnica.

La desregulación de la ruta de mTOR está surgiendo como un tema común en varias enfermedades humanas por consiguiente, los fármacos que se dirigen a mTOR tienen valor terapéutico. Las enfermedades asociadas con la desregulación de mTORC1 incluyen, pero sin limitación, complejo de esclerosis tuberosa (TSC) y linfangioleiomiomatosis (LAM), estando ambas causadas por mutaciones en los supresores tumorales TSC1 o TSC2. Sin embargo, los pacientes con TSC desarrollan tumores benignos que, cuando están presentes en el cerebro, pueden provocar ataques, retraso mental y la muerte. La LAM es una enfermedad pulmonar grave. La inhibición de mTORC1 puede ayudar a pacientes con síndrome propenso al cáncer de Peutz-Jeghers causado por la mutación LKB 1. mTORC1 también puede estar implicado en la génesis de cánceres esporádicos. La inactivación de varios supresores tumorales, en particular PTEN, p53, VHL y NF 1, se ha vinculado con la activación de mTORC1. La rapamicina y sus análogos (por ejemplo, CCI-779, RAD001 y AP23573) inhiben a mTORC1 y han demostrado una actividad anticáncer moderada en ensayos clínicos de fase II. Sin embargo, debido a la señal negativa de S6K1 a la vía de insulina/PI3K/Akt, es importante indicar que los inhibidores de mTORC1, al igual que los análogos, pueden activar a PKB/Akt. En caso de que persista este efecto con el tratamiento crónico con rapamicina, puede proporcionar células cancerosas con una señal de supervivencia aumentada que puede ser clínicamente indeseable. La ruta de PI3K/Akt está activada en muchos cánceres. Akt activada regula la supervivencia celular, la proliferación y el metabolismo fosforilando proteínas tales como BAD, FOXO, NF-KB, p21Cip 1, p27Kipl, GSK3 $\beta$  y otras. Akt también podría promover el crecimiento celular fosforilando a TSC2. La activación de Akt puede promover la transformación celular y la resistencia a la apoptosis promoviendo de manera colectiva el crecimiento, la proliferación y la supervivencia, a la vez que inhibe las vías apoptóticas.

Cuando se desee, se efectúa una prueba en el sujeto que se va a tratar antes del tratamiento usando un ensayo diagnóstico para determinar la sensibilidad de las células tumorales a un primer agente o a un inhibidor de mTOR. Puede emplearse cualquier método conocido en la técnica que pueda determinar la sensibilidad de las células tumorales de un sujeto a un primer agente o a un inhibidor de mTOR. En los casos donde se efectúa una prueba en el sujeto antes del tratamiento usando un ensayo diagnóstico para determinar la sensibilidad de las células tumorales a un primer agente o a un inhibidor de mTOR, en una realización, cuando se identifica que el sujeto tiene células tumorales en las que se predice que tienen baja sensibilidad al primer agente como agente único, es probable que muestre sensibilidad aumentada en presencia adicional de un inhibidor de mTOR, o viceversa, cuando se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un primer agente y un inhibidor de mTOR, administrándose el inhibidor de mTOR después del primer agente. En otra realización, cuando se identifica que el sujeto tiene células tumorales en las que se predice que tienen alta sensibilidad al primer agente como agente único, pero también puede mostrar sensibilidad aumentada en presencia de un inhibidor de mTOR basándose en los resultados descritos en el presente documento, se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un primer agente y un inhibidor de mTOR, administrándose el inhibidor de mTOR después del primer agente. Pueden coadministrarse simultánea o secuencialmente uno o más agentes o tratamientos anticáncer adicionales con el primer agente y el inhibidor de mTOR (administrándose el inhibidor de mTOR después del primer agente), según considere adecuado el médico tratante dada la predicción de respuesta probable del sujeto a la combinación del primer agente y el inhibidor de mTOR, en combinación con cualquier circunstancia adicional que pertenezca al sujeto individual.

Los datos presentados en los ejemplos más adelante en el presente documento demuestran que los efectos antitumorales de una combinación de un primer agente y un inhibidor de mTOR (administrándose el inhibidor de mTOR después del primer agente) son superiores a los efectos antitumorales de cualquiera de los dos inhibidores individualmente o ambos administrados simultáneamente o en un orden inverso. Como tales, las combinaciones descritas en el presente documento son particularmente útiles para tratar un trastorno proliferativo, tal como una afección neoplásica. Los ejemplos no limitantes de dichas afecciones incluyen, pero sin limitación, acantoma, carcinoma de células acínicas, neuroma acústico, melanoma lentiginoso acral, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda con maduración, leucemia mieloide aguda de células dendríticas, leucemia mieloide aguda, leucemia promielótica aguda, adamantinoma, adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, adenoma, tumor odontogénico adenomatoide, carcinoma adrenocortical, o leucemia de linfocitos T adultos, linfoma agresivo de células NK, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con SIDA, sarcoma de la parte blanda alveolar, fibroma ameloblástico, cáncer anal, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer anaplásico de tiroides, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, angiomiolipoma, angiosarcoma, cáncer de apéndice, astrocitoma, tumor rabdoide teratoide atípico, carcinoma de células basales, carcinoma de tipo basal, leucemia de células B, linfoma de linfocitos B, carcinoma del conducto de Bellini, cáncer del tracto biliar, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer óseo, tumor óseo, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumor de Brenner, tumor bronquial, cacrinoma bronquioalveolar, tumor de Brown, linfoma de Burkitt, cáncer de sitio primario desconocido, tumor carcinoide, carcinoma, carcinoma *in situ*, carcinoma de pene, carcinoma de sitio primario desconocido, carcinosarcoma, enfermedad de Castlemán, tumor embrionario del sistema nervioso central, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral, cáncer de cuello de útero, colangiocarcinoma, condroma, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma del plexo coroide, leucemia linfocítica crónica, leucemia monocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastorno mieloproliferativo crónico, leucemia neutrófila crónica, tumor de células claras, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, enfermedad de Degos, dermatofibrosarcoma protuberante, quiste dermoide, tumor de células redondas pequeñas dermoplásticas, linfoma difuso de células B grandes, tumor neuroepitelial disembrionálico, carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, cáncer de endometrio, cáncer uterino del endometrio, tumor endometriode, linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía, ependimoblastoma, ependimoma, sarcoma epitelioide, eritroleucemia, cáncer esofágico, estesioblastoma, tumores de la familia de Ewing, sarcomas de la familia de Ewing, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer del conducto biliar extrahepático, enfermedad de Paget extramamaria, cáncer de las trompas de falopio, feto in fetu, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer folicular de tiroides, cáncer de vesícula biliar, cáncer de vesícula biliar, ganglioglioma, ganglioneuroma, cáncer gástrico, linfoma gástrico, cáncer gastrointestinal, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, germinoma, coriocarcinoma gestacional, tumor trofoblástico gestacional, tumor óseo de células gigantes, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebri, tumor glómico, glucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células granulosas, tricoleucemia, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, hemangioblastoma, hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, neoplasia hematológica, carcinoma hepatocelular, linfoma hepatosplénico de linfocitos T, síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, linfoma de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, glioma hipotalámico, cáncer de mama inflamatorio, melanoma intraocular, carcinoma de células de islote, tumor de células de islote, leucemia mielomonocítica juvenil, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, tumor de Klatskin, tumor de Krukenberg, cáncer de laringe, cáncer de laringe, melanoma lentigo maligno, leucemia, leucemia, cáncer de labio y de la cavidad oral, liposarcoma, cáncer de pulmón, luteoma, linfangioma, linfangiosarcoma, linfoepitelioma, leucemia linfoide, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno del hueso, glioma maligno, mesotelioma maligno, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, tumor rabdoide maligno, tumor maligno tritón, linfoma de MALT, linfoma de células del manto, leucemia de mastocitos, tumor

de mediastino de células germinales, tumor de mediastino, cáncer medular de tiroides, meduloblastoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, melanoma, meningioma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto, carcinoma urotelial metastásico, tumor mulleriano mixto, leucemia monocítica, cáncer de boca, tumor mucinoso, síndrome neoplásico endocrino múltiple, mieloma múltiple, mieloma múltiple, micosis fungoide, micosis fungoide, enfermedad mielodisplásica, síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide, sarcoma mieloide, enfermedad mieloproliferativa, mixoma, cáncer de la cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, carcinoma nasofaríngeo, neoplasia, neurinoma, neuroblastoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodular, linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de piel no melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, oncología ocular, oligogastrocitoma, oligodendroglioma, oncocitoma, meningioma de la vaina del nervio óptico, cáncer oral, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales ováricas, tumor ovárico de bajo potencial maligno, enfermedad de Paget de mama, tumor de Pancoast, cáncer pancreático, cáncer pancreático, cáncer papilar de tiroides, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, tumor de células epitelioideas perivasculares, cáncer faríngeo, feocromocitoma, tumor paraneuronal pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma, pituitoma, adenoma pituitario, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, poliembrioma, linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de efusión primaria, cáncer hepatocelular primario, cáncer hepático primario, cáncer peritoneal primario, tumor neuroectodérmico primitivo, cáncer de próstata, pseudomixoma peritoneal, cáncer rectal, carcinoma de células renales, carcinoma del tracto respiratorio que implica al gen *NUT* en el cromosoma 15, retinoblastoma, rabioma, rabiomasarcoma, transformación de Richter, teratoma sacrococcigeo, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, Schwannomatosis, carcinoma de las glándulas sebáceas, neoplasia secundaria, seminoma, tumor seroso, tumores de células de Sertoli-Leydig, tumor estromal del cordón sexual, síndrome de Sezary, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores de células pequeñas azules redondas, carcinoma microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, somatostatina, verruga del hollín, tumor de la médula espinal, tumor espinal, linfoma de la zona marginal esplénica, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago, melanoma de difusión superficial, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, tumor estromal de la superficie epitelial, sarcoma sinovial, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfocítica granular de células T grandes, leucemia de células T, linfoma de linfocitos T, leucemia prolinfocítica de células T, teratoma, cáncer linfático terminal, cáncer de testículos, teca, cáncer de garganta, carcinoma tímico, timoma, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, carcinoma de células transicionales, cáncer de uraco, cáncer de uretra, neoplasia urogenital, sarcoma uterino, melanoma uveal, cáncer vaginal, síndrome de Morrison Verner, carcinoma verrugoso, glioma de la vía visual, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Warthin, tumor de Wilms, o cualquier combinación de los mismos.

En otras realizaciones, los métodos que comprenden administrar un primer agente seguido de la administración de un inhibidor de mTOR descritos en el presente documento se aplican al tratamiento de afecciones cardíacas que incluyen aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción monocítica cardíaca, presión sanguínea elevada y vasoconstricción. La invención también se refiere a un método para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente y un inhibidor de mTOR descrito en el presente documento, o cualquier sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, dicho método es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular asociada a la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe la administración de un primer agente seguido de la administración de un inhibidor de mTOR para tratar una patología asociada con PI3-quinasa  $\alpha$  y/o mTOR, incluyendo, pero sin limitación, afecciones relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseada, hiperactiva, dañina o perjudicial en un mamífero, denominada colectivamente "enfermedad autoinmunitaria". Los trastornos autoinmunitarios incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, artritis juvenil y espondilitis anquilosante. Otros ejemplos no limitantes de trastornos autoinmunitarios incluyen diabetes autoinmune, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso (LSE), espondilitis reumatoide, artritis gotosa, alergia, uveítis autoinmune, síndrome nefrótico, enfermedades autoinmunitarias multistema, pérdida auditiva autoinmunitaria, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, choque pulmonar, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar, silicosis, enfermedad pulmonar intersticial idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, restenosis, espondilopatías, síndrome de Reiter, hepatitis autoinmune, trastornos inflamatorios de la piel, vasculitis de vasos grandes, vasos medianos o vasos pequeños, endometriosis, prostatitis y síndrome de Sjögren. La respuesta inmunitaria no deseada también puede estar asociada con o dar como resultado, por ejemplo, asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxia, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplantes, lesiones pulmonares, y lupus eritematoso. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para tratar otras enfermedades respiratorias, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades que afectan a los lóbulos del pulmón,

cavidad pleural, bronquios, tráquea, vías respiratorias altas, o a los nervios y músculos para la respiración. Las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse además para tratar el fallo multiorgánico.

5 También se describen en el presente documento métodos que comprenden administrar un primer agente seguido de la administración de un inhibidor de mTOR para el tratamiento de enfermedades hepáticas (incluyendo la diabetes), pancreatitis o nefropatía (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y nefropatía diabética) o el dolor en un mamífero.

10 También se describe en el presente documento un método que comprende administrar un primer agente seguido de la administración de un inhibidor de mTOR para el tratamiento de la motilidad espermática. también se describe en el presente documento un método que comprende administrar un primer agente seguido de la administración de un inhibidor de mTOR para el tratamiento de enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, e ictus.

15 También se describe en el presente documento un método que comprende administrar un primer agente seguido de la administración de un inhibidor de mTOR para la prevención de la implantación del blastocisto en un mamífero.

20 También se describe en el presente documento un método para usar un primer agente y un inhibidor de mTOR administrado en el orden divulgado en el presente documento para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que pueda manifestarse como angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular asociada a la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

25 También se describe en el presente documento un método que comprende administrar un primer agente seguido de la administración de un inhibidor de mTOR para el tratamiento de trastornos que implican la agregación plaquetaria o la adhesión plaquetaria, incluyendo, pero sin limitación, el síndrome de Bernard-Soulier, trombocitopenia de Glanzmann, síndrome de Scott, enfermedad de von Willebrand, síndrome de Hermansky-Pudlak, y síndrome plaquetario de Gray.

30 En algunas realizaciones, se proporcionan métodos que comprenden administrar un primer agente seguido de la administración de un inhibidor de mTOR para tratar una enfermedad que es atrofia muscular esquelética, hipertrofia esquelética muscular, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, metástasis invasiva, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones víricas y bacterianas agudas y crónicas, septicemia, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, o fibrosis renal progresiva.

35 Determinadas realizaciones contemplan un sujeto humano, tal como un sujeto al que se le ha diagnosticado que padece o está en riesgo de desarrollar o adquirir un trastorno o afección proliferativa. Otras realizaciones determinadas contemplan un sujeto no humano, por ejemplo, un primate no humano, tal como un macaco, chimpancé, gorila, vervet, orangután, babuino u otro primate no humano, incluyendo dichos sujetos no humanos que se conozcan en la técnica como modelos preclínicos, incluyendo modelos preclínicos para trastornos inflamatorios. Otras realizaciones determinadas contemplan un sujeto no humano que es un mamífero, por ejemplo, un ratón, rata, conejo, cerdo, oveja, caballo, bovino, cabra, jerbo, hámster, cobaya u otro animal. También se contemplan otras realizaciones en las que el sujeto o fuente biológica puede ser un vertebrado no mamífero, por ejemplo, otro vertebrado superior, o una especie aviar, anfibia o reptil, u otro sujeto o fuente biológica. En determinadas realizaciones de la presente invención, se utiliza un animal transgénico. Un animal transgénico es un animal no humano en el que una o más de las células del animal incluye un ácido nucleico que no es endógeno (es decir, heterólogo) y está presente en forma de un elemento extracromosómico en una porción de sus células o está integrado de manera estable en su ADN de línea germinal (es decir, en la secuencia genómica de la mayoría de o todas sus células).

#### 50 Eficacia terapéutica

En algunas realizaciones, la eficacia terapéutica se mide basándose en un efecto de tratar un trastorno proliferativo, tal como un cáncer. En general, la eficacia terapéutica de los métodos y composiciones de la invención, respecto del tratamiento de un trastorno proliferativo (por ejemplo, cáncer, ya sea benigno o maligno), puede medirse según el grado en el que los métodos y composiciones promueven la inhibición de la proliferación de las células tumorales, la inhibición de la vascularización tumoral, la erradicación de células tumorales, y/o la reducción de tamaño de al menos un tumor, de tal forma que se trata al sujeto para el trastorno proliferativo. En el presente documento se describen varios parámetros que se han de tener en consideración al determinar la eficacia terapéutica. El médico puede determinar la combinación adecuada de parámetros para una situación particular. El avance del método de la invención para tratar el cáncer (por ejemplo, reducir el tamaño tumoral o erradicar células cancerosas) puede determinarse usando cualquier método adecuado, tal como aquellos métodos usados actualmente en la clínica para efectuar el seguimiento del tamaño tumoral y del progreso del cáncer. El parámetro de eficacia primario para evaluar el tratamiento del cáncer mediante el método y las composiciones de la invención es preferentemente una reducción en el tamaño de un tumor. Puede deducirse el tamaño de un tumor usando cualquier técnica adecuada, tal como medición de sus dimensiones, o estimación del volumen tumoral usando programas informáticos disponibles, tales como el programa informático FreeFlight desarrollado en la Universidad de Wake Forest que permite una estimación precisa

del volumen tumoral. El tamaño del tumor puede determinarse visualizando el tumor usando, por ejemplo, TC, ultrasonidos, SPECT, TC medular, IRM, fotografías, y similares. En las realizaciones donde se resecciona quirúrgicamente un tumor tras finalizar el periodo terapéutico, puede determinarse la presencia de tejido tumoral y del tamaño tumoral mediante análisis macroscópico del tejido que se va a reseccionar, y/o mediante análisis patológico del tejido reseccionado.

De manera deseable, se estabiliza el crecimiento de un tumor (es decir, uno o más tumores no aumentan en más de un 1%, 5%, 10%, 15%, o 20% de tamaño, y/o no metastatizan) a causa del método y las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, se estabiliza un tumor durante al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más semanas. En algunas realizaciones, se estabiliza un tumor durante al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más meses. En algunas realizaciones, se estabiliza un tumor durante al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más años. Preferentemente, el método de la invención reduce el tamaño de un tumor en aproximadamente un 5% (por ejemplo, al menos aproximadamente un 10%, 15%, 20%, o 25%). Más preferentemente, el tamaño tumoral se reduce en al menos aproximadamente un 30% (por ejemplo, al menos aproximadamente un 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, o 65%). Aún más preferentemente, el tamaño tumoral se reduce en al menos aproximadamente un 70% (por ejemplo, al menos aproximadamente un 75%, 80%, 85%, 90%, o 95%). Lo más preferentemente, el tumor se elimina completamente, o se reduce por debajo de un límite de detección. En algunas realizaciones, un sujeto permanece libre de tumores (por ejemplo, en remisión) durante al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más semanas después del tratamiento. En algunas realizaciones, un sujeto permanece libre de tumores durante al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más meses después del tratamiento. En algunas realizaciones, un sujeto permanece libre de tumores durante al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más años después del tratamiento.

Cuando se somete a un tumor a resección quirúrgica después de completar el periodo terapéutico, puede determinarse la eficacia del método de la invención para reducir el tamaño tumoral midiendo el porcentaje de tejido reseccionado que está necrótico (es decir, muerto). En algunas realizaciones, un tratamiento es terapéuticamente eficaz si el porcentaje de necrosis del tejido reseccionado es mayor de aproximadamente un 20% (por ejemplo, al menos aproximadamente un 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%), más preferentemente, aproximadamente un 90% o más (por ejemplo, aproximadamente un 90%, 95%, o 100%). Lo más preferentemente, el porcentaje de necrosis del tejido reseccionado es del 100%, es decir, no hay tejido tumoral presente o detectable.

Puede emplearse una serie de parámetros secundarios para determinar la eficacia del método de la invención. Los ejemplos de parámetros secundarios incluyen, pero sin limitación, detección de nuevos tumores, detección de antígenos o marcadores tumorales (por ejemplo, CEA, PSA, o CA-125), biopsia, retroceso quirúrgico del estadio (es decir, conversión del estadio quirúrgico de un tumor de irreseccionable a reseccionable), escáneres PET, supervivencia, supervivencia libre de progresión de la enfermedad, tiempo hasta la progresión de la enfermedad, evaluaciones de la calidad de vida, tales como la Evaluación de Respuesta de Beneficio Clínico, y similares, todas las cuales pueden indicar la progresión general (o regresión) del cáncer en un ser humano. La biopsia es particularmente útil para detectar la erradicación de células cancerosas en un tejido. Se usa radioinmuno-detección (RAID) para localizar y determinar el estadio de los tumores usando niveles séricos de marcadores (antígenos) producidos por y/o asociado con los tumores ("marcadores tumorales" o "antígenos asociados a tumores"), y puede ser útil como predicador diagnóstico antes del tratamiento, un indicador diagnóstico después del tratamiento de la recurrencia, y un indicador después del tratamiento de la eficacia terapéutica. Los ejemplos de marcadores tumorales o de antígenos asociados a tumores que pueden evaluarse como indicadores de la eficacia terapéutica incluyen, pero sin limitación, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno específico de próstata (PSA), CA-125, CA19-9, moléculas de gangliósido (por ejemplo, GM2, GD2, y GD3), MART-1, proteínas de choque térmico (por ejemplo, gp96), sialil Tn (STn), tirosinasa, MUC-1, HER-2/neu, c-erb-B2, KSA, PSMA, p53, RAS, EGF-R, VEGF, MAGe, y gp100. Se conocen en la técnica otros antígenos asociados a tumores. La tecnología RAID en combinación con sistemas de detección endoscópica también distingue de manera eficaz tumores pequeños del tejido circundante (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 4.932.412).

De manera deseable, el tratamiento del cáncer tal como se describe en el presente documento se evidencia por uno o más de los siguientes resultados: (a) la desaparición completa de un tumor (es decir, una respuesta completa), (b) una reducción de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 50% en el tamaño de un tumor durante al menos cuatro semanas tras completar el periodo terapéutico en comparación con el tamaño del tumor antes del tratamiento, (c) una reducción de aproximadamente un 50% en el tamaño de un tumor durante al menos cuatro semanas después de completar el periodo terapéutico en comparación con el tamaño del tumor antes del periodo terapéutico, y (d) una reducción de al menos un 2% (por ejemplo, aproximadamente un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de reducción) en un nivel de antígeno específico asociado a tumores aproximadamente a las 4-12 semanas después de haber completado el periodo terapéutico en comparación con el nivel de antígeno asociado a tumores antes del periodo terapéutico. Aunque se prefiere una reducción de al menos un 2% en un nivel de antígeno asociado a tumores, cualquier reducción en el nivel de antígeno asociado a tumores es una prueba del tratamiento de un cáncer en un paciente mediante el método de la invención. Por ejemplo, con respecto al cáncer de páncreas irreseccionable localmente avanzado, el tratamiento puede evidenciarse por una reducción de al menos el 10% en el nivel de antígeno asociado a tumores CA19-9 a las 4-12 semanas después de haber completado el periodo terapéutico en comparación con el nivel de CA19-9 antes del periodo terapéutico. De manera similar, con respecto al cáncer rectal localmente

avanzado, el tratamiento puede evidenciarse por una reducción de al menos el 10% en el nivel de antígeno asociado a tumores CEA las 4-12 semanas después de haber completado el periodo terapéutico en comparación el nivel de CEA antes del periodo terapéutico.

5 Con respecto a las evaluaciones de calidad de vida, tal como el Criterio de Respuesta de Beneficio Clínico, el beneficio terapéutico del tratamiento de acuerdo con la invención puede evidenciarse en términos de intensidad del dolor, consumo de analgésicos, y/o la puntuación de la escala de rendimiento de Karnofsky. La escala de rendimiento de Karnofsky permite clasificar a los pacientes según su discapacidad funcional. La puntuación de rendimiento de Karnofsky se puntúa de 0-100. En general, una menor puntuación de Karnofsky predice un mal pronóstico de supervivencia. Por lo tanto, el tratamiento del cáncer en un paciente humano, como alternativa, o además, se evidencia mediante (a) una reducción de al menos el 50% (por ejemplo, al menos un 60%, 70%, 80%, 90%, o 100% de reducción) en la intensidad del dolor comunicada por el paciente, tal como durante cualquier periodo de cuatro semanas consecutivas en las 12 semanas posteriores a haber completado el tratamiento, en comparación con la intensidad del dolor comunicada por el paciente antes del tratamiento, (b) una reducción de al menos el 50% (por ejemplo, al menos un 60%, 70%, 80%, 90%, o 100% de reducción) en el consumo de analgésicos comunicado por un paciente, tal como durante cualquier periodo de cuatro semanas consecutivas en las 12 semanas posteriores a haber completado el tratamiento en comparación con el consumo de analgésicos comunicado por el paciente antes del tratamiento, y/o (c) un aumento de al menos 20 puntos (por ejemplo, un aumento de al menos 30 puntos, 50 puntos, 70 puntos o 90 puntos) en la escala de rendimiento de Karnofsky comunicada por un paciente, tal como durante cualquier periodo de cuatro semana consecutivas en las 12 semanas posteriores a haber completado el periodo terapéutico en comparación con la puntuación de la escala de rendimiento de Karnofsky comunicada por el paciente antes del periodo terapéutico.

25 El tratamiento de un trastorno proliferativo (por ejemplo, cáncer, ya sea benigno o maligno) en un paciente humano se evidencia deseablemente por uno o más (en cualquier combinación) de los resultados anteriores, aunque resultados alternativos o adicionales de las pruebas citadas y/u otras pruebas pueden evidenciar la eficacia del tratamiento.

30 En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se reduce a consecuencia del tratamiento descrito en el presente documento preferentemente sin acontecimientos adversos significativos en el sujeto. Los acontecimientos adversos se clasifican o "gradúan" mediante el Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) del National Cancer Institute (NCI), representando el grado 0 efectos secundarios adversos mínimos y el grado 4 representando los acontecimientos adversos más graves. La escala de toxicidad del NCI (publicada en abril de 1999) y el Common Toxicity Criteria Manual (actualizado en agosto de 1999) están disponibles a través del NCI, por ejemplo, a través del sitio web de Internet del NCI en [www.ctep.info.nih.gov](http://www.ctep.info.nih.gov) o en el manual del investigador para participantes en ensayos clínicos de agentes de investigación patrocinados por la división de tratamiento y diagnóstico del cáncer, NCI (actualizado en marzo de 1998). De manera deseable, el método de la invención se asocia con acontecimientos adversos mínimos, por ejemplo, acontecimientos adversos de grado 0, grado 1 o grado 2, según se clasifica por el CTEP/NCI. Sin embargo, tal como se discute en el presente documento, la reducción en el tamaño tumoral, aunque se prefiere, no es necesaria en tanto que el tamaño real del tumor puede no reducirse a pesar de la eliminación de células tumorales. La erradicación de células cancerosas es suficiente para evidenciar un efecto terapéutico. Del mismo modo, cualquier reducción en el tamaño del tumor es suficiente para evidenciar un efecto terapéutico.

45 La detección, control y clasificación de diversos cánceres en un ser humano se describe además en Cancer Facts and Figures, 2001, American Cancer Society, Nueva York, N.Y., y la Solicitud Internacional de Patente WO 01/24684. Por consiguiente, un médico puede usar pruebas convencionales para determinar la eficacia de las diversas realizaciones del método de la invención para tratar el cáncer. Sin embargo, además del tamaño y la diseminación del tumor, el médico también puede tomar en consideración la calidad de vida y la supervivencia del paciente para evaluar la eficacia del tratamiento.

50 En algunas realizaciones, la administración de un primer agente seguida de la administración de un inhibidor de mTOR, en la que el primer agente suprime la progresión de una fase del ciclo celular después de G1 y se administra al menos una vez antes de cualquier administración del inhibidor de mTOR, proporciona una eficacia terapéutica mejorada frente al tratamiento con cualquiera de los dos agentes individualmente, al tratamiento con ambos agentes administrados simultáneamente, y/o el tratamiento con ambos agentes en orden inverso. La eficacia mejorada puede medirse usando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, aquellos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la eficacia terapéutica mejorada es una mejora de al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 1000%, 10000% o más, usando una medida adecuada (por ejemplo, reducción del tamaño tumoral, duración de la estabilidad del tamaño tumoral, duración del tiempo sin acontecimientos metastásicos, duración de la supervivencia libre de enfermedad). La eficacia mejorada también puede expresarse como múltiplo de mejora, tal como al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, 100 veces, 1000 veces, 10000 veces, o más, usando una medida adecuada (por ejemplo, reducción del tamaño tumoral, duración de la estabilidad del tamaño tumoral, duración del tiempo sin acontecimientos metastásicos, duración de la supervivencia libre de enfermedad).



Composiciones farmacéuticas y administración

La invención proporciona, en un aspecto, un tratamiento combinado que comprende administrar a un sujeto un primer agente que es paclitaxel seguido de la administración de un inhibidor de mTOR de fórmula I-C1a tal como se describe en el presente documento. En general, el inhibidor de mTOR se administra en un instante que es posterior a la administración del primer agente. La administración en un instante posterior incluye la administración de una composición que comprende tanto un primer agente como un inhibidor de mTOR, en la que el inhibidor de mTOR se formula para su liberación retardada respecto del primer agente. En algunas realizaciones, una composición que comprende tanto un primer agente como un inhibidor de mTOR libera la mayoría del inhibidor de mTOR (por ejemplo, al menos un 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más) en forma de un compuesto activo después de la liberación de la mayoría del primer agente (por ejemplo, al menos un 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más) en forma de un compuesto activo. En algunas realizaciones, se administra un primer agente antes y separado de la administración de un inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR se administra aproximadamente, o más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 72, o más horas después de la administración del primer agente. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR se administra aproximadamente, o más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 28, 30, 60, 90, o más días después de la administración del primer agente. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR se administra aproximadamente, o más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más semanas después de la administración del primer agente.

En algunas realizaciones, se administra un primer agente y/o un inhibidor de mTOR a un sujeto más de una vez. En algunas realizaciones, se administra un primer agente una o más veces (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, o más) cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o más días (por ejemplo, a diario, en días alternos, cada 7 días), donde una o más de las administraciones del primer agente va seguida de una o más administraciones (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, o más) de un inhibidor de mTOR con cualquier espaciado temporal deseado, tales como los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, se administra un primer agente una o más veces (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, o más) cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más semanas (por ejemplo, administración en 1, 2, 3, 4, 5, 6, y/o 7 días de una semana, que pueden ser o no días consecutivos), donde una o más de las administraciones del primer agente va seguida de una o más administraciones (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, o más) de un inhibidor de mTOR con cualquier espaciado temporal deseado, tales como los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, una pauta de dosificación que comprende una o más administraciones de un primer agente y una o más administraciones de un inhibidor de mTOR, en la que al menos una administración de un inhibidor de mTOR es posterior a al menos una administración del primer agente, tales como los descritos en el presente documento, puede repetirse diariamente, semanalmente, bimensualmente, mensualmente, bimensualmente, anualmente, semianualmente, o en cualquier otro periodo según se determine por un profesional médico. Puede repetirse una pauta de dosificación repetida durante un periodo de tiempo fijo determinado al inicio de la pauta; puede terminarse, extenderse, o de otro modo ajustarse basándose en una medida del efecto terapéutico, tal como un nivel de reducción en presencia de tejido enfermo detectable (por ejemplo, una reducción de al menos el 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%); o puede terminarse, extenderse, o de otro modo ajustarse por cualquier otro motivo según lo determine un profesional médico.

Un tratamiento combinado puede comprender además la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo uno o más agentes adicionales descritos en el presente documento como candidatos a primeros agentes, y uno o más agentes adicionales descritos en el presente documento como candidatos a inhibidores de mTOR. Dichos uno o más agentes adicionales pueden administrarse simultáneamente o por separado respecto del primer agente, el inhibidor de mTOR, o ambos. La administración en combinación que utiliza uno o más agentes adicionales incluyen, por ejemplo, la administración simultánea de dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas, y la administración por separado. Por ejemplo, pueden formularse múltiples agentes terapéuticos juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Como alternativa, pueden administrarse simultáneamente múltiples agentes terapéuticos, en la que ambos agentes estén presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, puede administrarse un inhibidor de la presente invención inmediatamente seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración por separado, pueden administrarse un inhibidor de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente separados por unos pocos minutos, o separados por unas pocas horas, o separados por unos pocos días. La expresión "tratamientos combinados" también abarca la administración de los agentes terapéuticos tal como se han descrito en el presente documento en combinación además con otros compuestos o ingredientes biológicamente activos y tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, cirugía o tratamiento con radiación).

La administración de los compuestos de la presente invención puede efectuarse mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o por infusión), tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante suministro local a través de un catéter o endoprótesis o mediante inhalación. Los compuestos también pueden administrarse por vía intraadiposa o intratecal. Puede administrarse una cantidad eficaz de un inhibidor de la invención en dosis individuales o múltiples

mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares, incluyendo las rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como un inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto, tal como una endoprótesis, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de un primer agente, un inhibidor de mTOR, y/o cualquier agente terapéutico adicional puede efectuarse por cualquier ruta adecuada, tal como se ha indicado anteriormente, e incluye, pero sin limitación, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares, y absorción directa a través de los tejidos de membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa.

Los métodos para determinar los medios más efectivos y dosificación de la administración son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la composición usada para terapia, el propósito de la terapia, la célula o tejido diana que se esté tratando, y el sujeto que se está tratando. Pueden efectuarse administraciones individuales o múltiples (por ejemplo, aproximadamente o más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, o más dosis) seleccionándose el nivel de dosis y la pauta por el médico tratante.

Puede administrarse un primer agente en cualquier cantidad adecuada, y en el orden divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, un primer agente se administra a un sujeto en un intervalo de aproximadamente 0,1mg/kg-50mg/kg por día, tal como aproximadamente, menos de aproximadamente, o más de aproximadamente, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg, 6mg/kg, 7mg/kg, 8mg/kg, 9mg/kg, 10mg/kg, 11mg/kg, 12mg/kg, 13mg/kg, 14mg/kg, 15mg/kg, 16mg/kg, 17mg/kg, 18mg/kg, 19mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, o 50mg/kg por día. En algunas realizaciones, un primer agente se administra a un sujeto en un intervalo de aproximadamente 0,1mg/kg-400mg/kg por semana, tal como aproximadamente, menos de aproximadamente, o más de aproximadamente 1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg, 150mg/kg, 200mg/kg, 250mg/kg, 300mg/kg, 350mg/kg, o 400mg/kg por semana. En algunas realizaciones, un primer agente se administra a un sujeto en un intervalo de aproximadamente 0,1mg/kg-1500mg/kg por mes, tal como aproximadamente, menos de aproximadamente, o más de aproximadamente 50mg/kg, 100mg/kg, 150mg/kg, 200mg/kg, 250mg/kg, 300mg/kg, 350mg/kg, 400mg/kg, 450mg/kg, 500mg/kg, 550mg/kg, 600mg/kg, 650mg/kg, 700mg/kg, 750mg/kg, 800mg/kg, 850mg/kg, 900mg/kg, 950mg/kg, o 1000mg/kg por mes. En algunas realizaciones, un primer agente se administra a un sujeto en un intervalo de aproximadamente 0,1mg/m<sup>2</sup>-200mg/m<sup>2</sup> por semana, tal como aproximadamente, menos de aproximadamente, o más de aproximadamente 5mg/m<sup>2</sup>, 10mg/m<sup>2</sup>, 15mg/m<sup>2</sup>, 20mg/m<sup>2</sup>, 25mg/m<sup>2</sup>, 30mg/m<sup>2</sup>, 35mg/m<sup>2</sup>, 40mg/m<sup>2</sup>, 45mg/m<sup>2</sup>, 50mg/m<sup>2</sup>, 55mg/m<sup>2</sup>, 60mg/m<sup>2</sup>, 65mg/m<sup>2</sup>, 70mg/m<sup>2</sup>, 75mg/m<sup>2</sup>, 100mg/m<sup>2</sup>, 125mg/m<sup>2</sup>, 150mg/m<sup>2</sup>, 175mg/m<sup>2</sup>, o 200mg/m<sup>2</sup> por semana. La dosis diana puede administrarse en una sola dosis. Como alternativa, la dosis diana puede administrarse en aproximadamente o más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, o más dosis. Por ejemplo, puede suministrarse semanalmente una dosis de aproximadamente 20mg/kg por semana a una dosis de aproximadamente 20mg/kg, o puede suministrarse a una dosis de aproximadamente 6,67mg/kg administrada en tres días durante el transcurso de la semana, pudiendo ser estos días consecutivos o no. La pauta de administración puede repetirse de acuerdo con cualquier régimen descrito, incluyendo cualquier pauta de administración descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, se administra un primer agente a un sujeto en el intervalo de aproximadamente 0,1mg/m<sup>2</sup>-500mg/m<sup>2</sup>, tal como aproximadamente, menos de aproximadamente, o más de aproximadamente 5mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup>, 15mg/m<sup>2</sup>, 20mg/m<sup>2</sup>, 25mg/m<sup>2</sup>, 30mg/m<sup>2</sup>, 35mg/m<sup>2</sup>, 40mg/m<sup>2</sup>, 45mg/m<sup>2</sup>, 50mg/m<sup>2</sup>, 55mg/m<sup>2</sup>, 60mg/m<sup>2</sup>, 65mg/m<sup>2</sup>, 70mg/m<sup>2</sup>, 75mg/m<sup>2</sup>, 100mg/m<sup>2</sup>, 130mg/m<sup>2</sup>, 135mg/m<sup>2</sup>, 155mg/m<sup>2</sup>, 175mg/m<sup>2</sup>, 200mg/m<sup>2</sup>, 225mg/m<sup>2</sup>, 250mg/m<sup>2</sup>, 300mg/m<sup>2</sup>, 350mg/m<sup>2</sup>, 400mg/m<sup>2</sup>, 420mg/m<sup>2</sup>, 450mg/m<sup>2</sup>, o 500mg/m<sup>2</sup>.

La cantidad de cada inhibidor o compuesto administrado dependerá del mamífero que se vaya a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe el medicamento. Sin embargo, una dosis eficaz de un inhibidor de mTOR puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis unitarias o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería una cantidad de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del anteriormente reseñado, mientras que, en otros casos, se pueden utilizar dosis aún mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo dichas dosis mayores en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

En algunas realizaciones, el primer agente, un inhibidor de mTOR, y/o cualquier compuesto terapéutico adicional de la invención se administran en múltiples dosis. La dosificación puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o más de seis veces al día. La dosificación puede ser de aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o cada dos días. En algunas realizaciones, los ciclos de administración de un primer agente seguido de una o más administraciones de un inhibidor de mTOR se repiten durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses, o un año. En algunos casos, la repetición de un ciclo de dosificación que comprende la administración de un primer agente seguida

de la administración de un inhibidor de mTOR se continúa durante el tiempo que sea necesario.

La administración de los tratamientos combinados de la invención puede continuar durante el tiempo que sea necesario. En algunas realizaciones, se administran un primer agente y/o un inhibidor de mTOR de la invención durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días, siendo una administración del inhibidor de mTOR posterior a una administración del primer agente. En algunas realizaciones, se administra un primer agente y/o un inhibidor de mTOR de la invención durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día, siendo una administración del inhibidor de mTOR posterior a una administración del primer agente. En algunas realizaciones, se administra un primer agente y/o un inhibidor de mTOR de la invención de manera crónica o de manera continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos, siendo una administración del inhibidor de mTOR posterior a una administración del primer agente.

Cuando se administra un tratamiento combinado de la invención en forma de una composición que comprende uno o más compuestos, y un compuesto tiene una semivida más corta que otro compuesto, las formas de dosis unitarias pueden ajustarse en consecuencia.

En algunas realizaciones, los tratamientos combinados de la invención se ensayan para estimar propiedades farmacocinéticas y el perfil esperado de efectos secundarios. En la técnica se conocen para este fin varios ensayos. Por ejemplo, la disponibilidad oral puede estimarse durante las etapas tempranas del desarrollo farmacológico efectuando un ensayo de permeabilidad en Caco-2. Además, puede efectuarse una estimación de la farmacocinética oral extrapolando a partir de los resultados de ensayos en ratones, ratas o monos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención muestran una buena disponibilidad oral entre múltiples especies de organismos.

Otros ensayos examinan el efecto de un inhibidor en la función hepática y el metabolismo. Las proteínas citocromo P450 (CYP) son la enzima principal implicada en la metabolización de fármacos administrados a organismos mamíferos. Como tal, la interacción no deseada de un fármaco candidato puede ser una fuente significativa de interacciones farmacológicas adversas. En general, es deseable que un fármaco no interactúe con las isozimas de CYP, tales como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4. En algunas realizaciones, un inhibidor de la invención muestra una  $CI_{50}$  de más de 10  $\mu$ M para CYP1A2,  $\mu$ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4. Además, pueden emplearse ensayos metabólicos en microsomas hepáticos y hepatocitos usando preparaciones humanas para estimar la semivida *in vitro* de un candidato a fármaco.

La toxicidad cardíaca es también una consideración importante para evaluar compuestos. Por ejemplo, hERG es el gen que codifica el canal de iones potasio Kv11.1, una proteína que está implicada en la mediación de la corriente de repolarización en el potencial de acción cardíaca en el corazón. La inhibición del producto génico hERG por un candidato a fármaco puede dar lugar a un aumento del riesgo de muerte súbita y por lo tanto, es una propiedad no deseada. En algunas realizaciones, un inhibidor de la invención muestra una inhibición de hERG menor del 10% cuando se administra a una concentración adecuada.

Puede ensayarse la mutagenicidad de los compuestos mediante una prueba Ames o una prueba Ames modificada usando, por ejemplo, el sistema de hígado S9. En algunas realizaciones, los compuestos muestran actividad negativa en dicha prueba.

También pueden determinarse otras interacciones no deseadas mediante una exploración de un panel de receptores. En algunas realizaciones, no se detectan interacciones significativas para los tratamientos combinados de la invención. Las composiciones farmacéuticas de interés pueden formularse para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de agentes terapéuticos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen una sal farmacéuticamente aceptable y/o un complejo de coordinación de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas de interés pueden administrarse en forma de una combinación de un primer agente y un inhibidor de mTOR, o en combinación adicional con uno o más agentes diferentes, que típicamente también se administran en forma de composiciones farmacéuticas, en las que la composición se formula de tal forma que una parte sustancial del primer agente (por ejemplo, al menos un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más) se libera de la composición antes de la liberación de una parte significativa del inhibidor de mTOR (por ejemplo, menos de aproximadamente un 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, o menos). Por ejemplo, una endoprótesis que eluye fármaco puede comprender una capa del primer agente más próxima a una superficie expuesta que, y recubriendo, una segunda capa que comprende un inhibidor de mTOR. Como alternativa, una composición para administración oral puede comprender un inhibidor de mTOR formulado para liberación retardada, de tal forma que se libera un primer agente de la composición al sujeto sustancialmente antes de la liberación del inhibidor de mTOR. Los métodos y composiciones para preparar endoprótesis recubiertas que eluyen fármaco, y otras formulaciones de liberación retardada se conocen en la técnica. Cuando se desee, las combinaciones de interés y otros agentes pueden mezclarse en una preparación o pueden formularse ambos componentes en preparaciones separadas para usarlas en combinación, por separado o al mismo tiempo, mientras que a la vez efectúan la administración de un primer agente

antes de la administración de un inhibidor de mTOR.

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

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

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

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

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

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

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos de la presente invención está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g, o 1-3 g.

60 Los tratamientos combinados de acuerdo con la invención son eficaces frente a un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, las dosificaciones de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día, y de 5 a 40 mg por día son ejemplos de dosificaciones que pueden emplearse. Una dosificación ejemplar es de 10 a 30 mg por día. La dosificación exacta dependerá del agente seleccionados, la ruta de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que se va a tratar, el peso corporal del sujeto que se va a tratar, y la preferencia y experiencia del médico tratante.

65

Una composición farmacéutica de la presente invención contiene típicamente un principio activo (por ejemplo, un inhibidor de la presente invención o una sal y/o complejo de coordinación farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, incluyendo, pero sin limitación, diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y adyuvantes.

A continuación se describen composiciones farmacéuticas y métodos no limitantes para preparar las mismas.

#### Composiciones farmacéuticas para administración oral

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que contiene al menos un agente terapéutico, y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) un primer agente que suprime la progresión de una o más fases del ciclo celular después de la fase G1; (ii) un segundo compuesto que es un inhibidor de mTOR formulado para su liberación sustancialmente después de la liberación del primer agente (por ejemplo, al menos un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más del inhibidor de mTOR liberado después de la liberación de una parte sustancial del primer agente, por ejemplo, al menos un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más del primer agente); y (iii) un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral. En algunas realizaciones, la composición contiene además: (iv) un tercer agente e incluso un cuarto agente. En algunas realizaciones, cada compuesto o agente está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En otras realizaciones, uno o más compuestos o agentes están presentes en una cantidad subterapéutica, y los compuestos o agentes actúan sinérgicamente para proporcionar una composición farmacéutica terapéuticamente eficaz.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un primer agente y un inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, el primer agente y el inhibidor de mTOR se envasan en forma de una sola forma de dosificación oral, en la que el inhibidor de mTOR se formula para su liberación sustancialmente después de la liberación del primer agente (por ejemplo, al menos un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más del inhibidor de mTOR liberado después de la liberación de una parte sustancial del primer agente, por ejemplo, al menos un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más del primer agente). En otras realizaciones, el primer agente y el inhibidor de mTOR pueden envasarse como formas de dosificación separadas, tales como comprimidos separados.

En una realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende de 100 mg a 1,5g de un inhibidor de la invención. La forma de dosificación oral puede ser un comprimido, formularse en forma de líquido, en formato de liberación inmediata o sostenida.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para el consumo oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como cápsulas, sellos, o comprimidos, líquidos o aerosoles que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un principio activo como polvo o en gránulos, solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite, incluyendo formas de dosificación líquidas (por ejemplo, una suspensión o lechada), y formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, un comprimido o polvo a granel). Tal como se usa en el presente documento, el término "comprimido" se refiere generalmente a comprimidos, comprimidos con forma de cápsula, cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, y pastillas para chupar. Las formas de dosificación oral pueden formularse en comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipófilas e hidrófilas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para su ingesta oral por un individuo o un paciente que vaya a tratarse. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En una realización, el inhibidor de la invención está contenido en cápsulas. Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de encaje a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas cerradas herméticamente hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. Opcionalmente, la composición de la invención para uso oral puede obtenerse mezclando un primer agente o inhibidor de mTOR con un excipiente sólido, triturando opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). En general, las composiciones se preparan mezclando 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 en la presentación deseada. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeado, de forma opcional con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse pensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma suelta tal como polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un excipiente tal como, pero sin limitación, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, y/o un

agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

La presente invención abarca además composiciones y formas de dosificación farmacéutica anhidras que comprenden un principio activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (por ejemplo, un 5%) en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo a fin de determinar características tales como el periodo de caducidad o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad o de baja humedad ambiental. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención que contienen lactosa pueden hacerse anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad o la humedad ambiental durante su fabricación, envasado y/o almacenamiento. Una combinación farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras pueden envasarse usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que puedan incluirse en los kits formularios adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, películas, plástico o similares cerrados herméticamente, recipientes de dosis unitarias, envases de blísters, y envases de tiras.

Un principio activo puede combinarse en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. En la preparación de las composiciones para una forma farmacéutica oral, pueden emplearse como vehículos cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones orales líquidas (tales como suspensiones, soluciones, y elixires) o aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y pueden usarse agentes disgregantes en el caso de preparaciones orales sólidas, en algunas realizaciones sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, los vehículos adecuados incluyen polvos, cápsulas, y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas habituales acuosas o no acuosas.

Los aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación desveladas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

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

Los lubricantes que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, o mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid, un aerosol coagulado de sílice sintético, o mezclas de los mismos. De forma opcional puede añadirse un lubricante, en una cantidad de menos de alrededor de 1 de porcentaje en peso de la composición farmacéutica.

También pueden usarse lubricantes conjuntamente con barreras de tejido que incluyen, pero sin limitación, polisacáridos, poliglucanos, seprafilm, interceed y ácido hialurónico.

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

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

15 Los tensioactivos que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitación, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos, y mezclas de los mismos. Es decir, puede emplearse una mezcla de tensioactivos hidrófilos, puede emplearse una mezcla de tensioactivos lipófilos, o puede emplearse una mezcla de al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.

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

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

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

35 los tensioactivos iónicos pueden ser las formas ionizadas de la lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, estearoil lactilato, monoglicéridos succinilados, ésteres de mono/diglicéridos de ácido tartárico mono/diacetilado, ésteres de mono/diglicéridos de ácido cítrico, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, teracecil sulfato, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoilcarnitinas, y sales y mezclas de los mismos.

40 Los tensioactivos hidrófilos no iónicos pueden incluir, pero sin limitación, glucósidos de alquilo; maltósidos de alquilo; tioglucósidos de alquilo; laurilmacroglicéridos; éteres de polioxialquilenalquilo, tales como éteres de polioxietilenglicolalquilo; polioxialquilenalquifenoles tales como polietilenglicolalquifenoles; ésteres de ácido graso de polioxialquilenalquifenol tales como monoésteres de ácido graso de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácido graso de polietilenglicolglicerol; ésteres de ácido graso de poliglicerol; ésteres de ácido graso de polioxialquilenenglicolsorbitano tales como ésteres de ácido graso de polietilenglicolsorbitano; productos de transesterificación hidrófila de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos, y esteroides; polioxietilenesteroides, derivados, y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de las mismas; copolímeros de bloque polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolsorbitano y

productos de transesterificación hidrófila de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceites vegetales, y aceites vegetales hidrogenados. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol, o un sacárido.

5 Otros tensioactivos no iónicos hidrófilos incluyen, sin limitación, laurato de PEG-10, laurato de PEG-12, laurato de PEG-20, laurato de PEG-32, dilaurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, estearato de PEG-15, diestearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, dilaurato de PEG-20, gliceril trioleato de PEG-25, dioleato de PEG-32, gliceril laurato de PEG-20, gliceril laurato de PEG-30, gliceril estearato de PEG-20, gliceril oleato de PEG-20, gliceril oleato de PEG-30, gliceril laurato de PEG-30, gliceril laurato de PEG-40, aceite de semilla de palma con PEG-40, aceite de ricino hidrogenado con PEG-50, aceite de ricino con PEG-40, aceite de ricino con PEG-35, aceite de ricino con PEG-60, aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, aceite de ricino hidrogenado con PEG-60, aceite de maíz con PEG-60, glicéridos de caprato/caprilato con PEG-6, glicéridos de caprato/caprilato con PEG-8, laurato de poligliceril-10, colesterol con PEG-30, fitoesterol con PEG-25, estero de soja con PEG-30, trioleato de PEG-20, oleato de sorbitán con PEG-40, laurato de sorbitán con PEG-80, polisorbato 20, polisorbato 80, lauril éter de POE-9, lauril éter de POE-23, oleil éter de POE-10, oleil éter de POE-20, estearil éter de POE-20, tocofeil succinato de PEG-100, colesterol con PEG-24, oleato de poliglicerilo-10, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, la serie de nonil fenol de PEG 10-100, la serie de octil fenol de PEG 15-100, y poloxámeros.

20 Los tensioactivos lipófilos adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres acetilados de ácidos grasos de glicerol; ésteres acetilados de ácidos grasos de alcohol inferior; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitano; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolsorbitano; esteroides y derivados de esteroides; esteroides y derivados de esteroides polioxiethylados; éteres de polietilenglicolalquilo; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono y diglicéridos; productos de transesterificación hidrófoba de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; vitaminas/derivados de vitaminas liposolubles; y mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, los tensioactivos lipófilos preferidos incluyen ésteres de ácido graso de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y mezclas de los mismos, o son productos de transesterificación hidrófoba de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, y triglicéridos.

35 En una realización, la composición puede incluir un solubilizante para asegurar una buena solubilización y/o disolución del compuesto de la presente invención y para minimizar la precipitación del compuesto de la presente invención. Esto puede ser especialmente importante para composiciones para uso no oral, por ejemplo, composiciones para inyección. También puede añadirse un solubilizante para aumentar la solubilidad del fármaco hidrófilo y/u otros componentes, tales como tensioactivos, o para mantener la composición como una solución o dispersión estable u homogénea.

40 Los ejemplos de solubilizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcuto, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropil metilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tales como éter de PEG o metoxi PEG del alcohol tetrahydrofurfurílico (glucofuro); amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno, tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, .épsilon.-caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxiálquilpirrolidona, N-alquimpiperidona, N-alquicaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltrietilo, citrato de tributilacetilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetín, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol,  $\epsilon$ -caprolactona e isómeros de la misma,  $\delta$ -valerolactona e isómeros de la misma,  $\beta$ -butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizantes conocidos en la técnica, tales como dimetilacetamida, dimetilisorbida, N-metilpirrolidonas, mono-octanoína, éter monoetilico de dietilenglicol, y agua.

55 También pueden usarse mezclas de solubilizantes. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, triacetín, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glucofuro, transcuto, propilenglicol, y dimetilisorbida. Los solubilizantes particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetín, alcohol etílico, PEG-400, glucofuro y propilenglicol.

60 La cantidad de solubilizante que puede incluirse no está limitada de forma concreta. La cantidad de un solubilizador dado puede limitarse a una cantidad bioaceptable, que puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes muy por encima de las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para aumentar al máximo la concentración de fármaco, eliminando el exceso de solubilizante antes de proporcionar la composición a un sujeto usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Por lo tanto, en caso de estar presentes, el solubilizante puede estar en una proporción en peso del 10%, 25%, 50%, 100%, o hasta alrededor del 200% en peso, sobre la base del peso combinado del fármaco, y otros

65



excipientes. Si se desea, pueden usarse también cantidades muy pequeñas de solubilizante, tal como un 5%, 2%, 1 % o incluso menos. Normalmente, el solubilizante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 100 %, más típicamente, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 % en peso.

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

10 Además, puede incorporarse un ácido o una base a la composición para facilitar el procesamiento, mejorar la estabilidad, o por otras razones. Los ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio sintético, hidroxalcalita sintética, hidróxido de aluminio y magnesio, diisopropiletamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroxiometil)aminometano (TRIS) y similares. También son adecuadas aquellas bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido alginico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, 20 ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico, y similares. Las sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato de sodio, hidrogeno fosfato de disodio, y dihidrogenofosfato de sodio también pueden emplearse. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente 25 aceptable, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos, y similares. Los ejemplos pueden incluir, pero sin limitación, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

Los ácidos adecuados son ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidriódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, 30 ácido bórico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido alginico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, 35 ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares.

Composiciones farmacéuticas para inyección. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para inyección que contiene al menos un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Por ejemplo, se proporciona una composición farmacéutica para inyección que 40 comprende un primer agente que suprime la progresión de una o más fases del ciclo celular después de la fase G1 (por ejemplo, paclitaxel) y/o un inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, se formula una composición inyectable que comprende tanto el primer agente como el inhibidor de mTOR de tal forma que el inhibidor de mTOR es un componente inicialmente inactivo que se vuelve activo sustancialmente después del primer agente (por ejemplo, al menos un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más del inhibidor de mTOR se vuelve activo después de que un 70%, 45 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más del primer agente se encuentre en forma activa). Por ejemplo, puede formularse el primer agente de tal forma que se encuentra activo inmediatamente después de la inyección, mientras que el inhibidor de mTOR se formula para que se vuelva activo en un momento posterior. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un primer agente, y composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de mTOR, donde el primer agente se administra antes del inhibidor de mTOR. El primer agente y el inhibidor de mTOR 50 pueden formularse por separado, y pueden incluir además un tercer agente terapéutico. Los componentes y cantidades de agentes en las composiciones son como se describen en el presente documento.

Las formas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y 55 vehículos farmacéuticos similares.

Las soluciones acuosas en solución salina también se usan de forma convencional para inyección. También pueden usarse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), 60 derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tales como lecitina, para el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

65

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto de la presente invención en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con varios otros ingredientes como los indicados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los varios principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, determinados métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y criodesecación que producen un polvo del principio activo más cualquier otro ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Composiciones farmacéuticas para administración tópica (por ejemplo, transdérmica). En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración transdérmica que contiene al menos un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para administración transdérmica. Por ejemplo, se proporciona una composición farmacéutica para administración tópica que comprende al menos un primer agente y/o un inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden tanto el primer agente como el inhibidor de mTOR se formulan de tal forma que el inhibidor de mTOR se suministra sustancialmente después del primer agente (por ejemplo, al menos un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más del inhibidor de mTOR se suministra después de que un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más del primer agente se haya suministrado). Por ejemplo, un parche transdérmico puede comprender una capa que comprende un primer agente (por ejemplo, paclitaxel) que está más próxima a la piel que, y que cubre una capa que comprende un inhibidor de mTOR. También se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración tópica que comprenden un primer agente, y composiciones farmacéuticas para administración tópica que comprenden un inhibidor de mTOR, donde el primer agente se administra antes del inhibidor de mTOR. El primer agente y el inhibidor de mTOR pueden formularse por separado, y pueden incluir además un tercer agente terapéutico.

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

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o de gel adecuados, que son compuestos que permiten mayor penetración de, o ayudan en la dispensación de, las moléculas terapéuticas a lo largo de la barrera de permeabilidad cutánea del estrato córneo. Existen muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración conocidas para las personas cualificadas en la técnica de la formulación tópica. Los ejemplos de dichos vehículos y excipientes incluyen, pero sin limitación, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y lauril sulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros, tales como polietilenglicoles.

Otra formulación ejemplar para su uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de dispensación transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de un inhibidor de la presente invención en cantidades controladas, ya sea con o sin otro agente.

La construcción y uso de parches transdérmicos para la dispensación de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Composiciones farmacéuticas para inhalación. Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describen anteriormente. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas se administran por la vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir del dispositivo de nebulización, o el dispositivo de nebulización puede acoplarse a una máscara facial, o a un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que suministren la formulación de un modo adecuado. Por ejemplo, se proporciona una composición farmacéutica para administración tópica que comprende al menos un primer agente que suprime la progresión de una fase del ciclo celular después de la fase G1, o un inhibidor de mTOR. También se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración tópica que comprenden un primer agente, y composiciones farmacéuticas para administración tópica que comprenden un inhibidor de mTOR, donde el primer agente se administra antes del inhibidor de mTOR. Las composiciones que comprenden un primer agente y un inhibidor de mTOR pueden formularse por separado, pueden formularse para suministro retardado del inhibidor de mTOR, y pueden incluir además un tercer agente terapéutico.

Otras composiciones farmacéuticas. También pueden prepararse composiciones farmacéuticas a partir de composiciones descritas en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para administración sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural, o intraespinal. Las preparaciones para dichas composiciones farmacéuticas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoblen, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, eds., Principles of Drug Action, Tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, novena edición, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman y Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima edición, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, la 20ª Ed., Lippincott Williams y Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, trigesimosegunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999).

Las composiciones de la invención también pueden administrarse mediante un dispositivo recubierto o impregnado, tal como una endoprótesis, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria. Dicho método de administración puede, por ejemplo, ayudar en la prevención o mejoría de las reestenosis que siguen a procedimientos tales como la angioplastia con globo. Sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, los compuestos de la invención pueden frenar o inhibir la migración y proliferación de células musculares lisas en la pared arterial, lo que contribuye a la reestenosis. Puede administrarse un inhibidor de la invención, por ejemplo, mediante dispensación local desde los sostenes metálicos de estent, desde un injerto de estent, desde injertos, o desde la cubierta o vaina de un estent. En algunas realizaciones, se mezcla un inhibidor de la invención con una matriz. Dicha matriz puede ser una matriz polimérica, y puede servir para unir el compuesto a la endoprótesis. Las matrices poliméricas útiles para dicho uso, incluyen, por ejemplo, poliésteres o copoliésteres a base de lactona, tales como polilactida, policaprolactona glicolida, polioctoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfacenos, copolímeros de poli (éter-éster) (por ejemplo, PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, vinilacetato de polietileno), polímeros o copolímeros a base de acrilato (por ejemplo, polihidroxietilmetilmetacrilato, polivinilpirrolidinona), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno y ésteres de celulosa. Las matrices adecuadas pueden ser no degradables o pueden degradarse con el paso del tiempo, liberando el compuesto o compuestos. Los compuestos de la invención pueden aplicarse a la superficie de la endoprótesis mediante diversos métodos, tales como recubrimiento por inmersión/centrifugación, recubrimiento por rociado, recubrimiento por inmersión, y/o recubrimiento por pincel. Los compuestos pueden aplicarse en un disolvente y el disolvente se puede dejar evaporar, formando, por tanto, una capa de compuesto sobre el estent. Como alternativa, el compuesto puede ubicarse en el cuerpo de la endoprótesis o injerto, por ejemplo, en microcanales o microporos. Al implantarse, el compuesto difunde fuera del cuerpo del estent para entrar en contacto con la pared arterial. Dichas endoprótesis pueden prepararse sumergiendo una endoprótesis fabricada para que contenga dichos microporos o microcanales en una solución del compuesto de la invención en un disolvente adecuado, seguido de la evaporación del disolvente. Puede retirarse el exceso de fármaco en la superficie de la endoprótesis mediante un lavado breve adicional en disolvente. En otras realizaciones más, los compuestos de la invención pueden unirse covalentemente a una endoprótesis o injerto. Puede usarse un enlazador covalente que se degrada *in vivo*, dando lugar a la liberación del compuesto de la invención. Puede usarse cualquier enlace biolábil para este fin, tales como enlaces éster, amida o anhídrido. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía intravascular a partir de un globo usado durante una angioplastia. También puede efectuarse la administración extravascular de los compuestos a través del pericardio o mediante aplicación advencial de formulaciones de la invención para reducir la reestenosis.

Se divulga una serie de dispositivos de endoprótesis que pueden usarse del modo descrito, por ejemplo, en las siguientes referencias: Patente de los Estados Unidos n.º 5451233; Patente de los Estados Unidos n.º 5040548; Patente de los Estados Unidos n.º 5061273; Patente de los Estados Unidos n.º 5496346; Patente de los Estados Unidos n.º 5292331; Patente de los Estados Unidos n.º 5674278; Patente de los Estados Unidos n.º 3657744; Patente de los Estados Unidos n.º 4739762; Patente de los Estados Unidos n.º 5195984; Patente de los Estados Unidos n.º 5292331; Patente de los Estados Unidos n.º 5674278; Patente de los Estados Unidos n.º 5879382; Patente de los Estados Unidos n.º 6344053.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en dosificaciones. En la técnica se conoce que, debido a la variabilidad entre sujetos de la farmacocinética de los compuestos, es necesaria la individualización de la dosificación para una terapia óptima. La dosificación para un inhibidor de la invención puede obtenerse mediante experimentación rutinaria a la luz de la presente divulgación.

La composición farmacéutica de interés puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias para administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un transportador o excipiente farmacéutico convencional y un inhibidor de acuerdo con la invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

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

La invención también proporciona kits. Los kits incluyen uno o más primeros agentes, uno o más inhibidores de mTOR, y/u otros compuestos de la presente invención, tal como se describe en el presente documento, en un envasado adecuado, y material escrito que puede incluir instrucciones de uso, discusión de estudios clínicos, listado de efectos secundarios, y similares. Dichos kits también pueden incluir información, tal como referencias bibliográficas de literatura científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describan la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, u otra información útil para el profesional sanitario. Dicha información puede estar basada en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que usan animales de experimentación que implican modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos con seres humanos. El kit puede contener además otro agente. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan en forma de composiciones separadas en envases separados dentro del kit. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan en forma de una sola composición dentro de un recipiente en el kit. Los envases y artículos adicionales para su uso (por ejemplo, copa medidora para preparaciones líquidas, envoltorio de película para minimizar la exposición al aire, y similares) se conocen en la técnica y pueden incluirse en el kit. Los kits descritos en el presente documento pueden proporcionarse, venderse y/o promocionarse a los profesionales sanitarios, incluyendo médicos, personal de enfermería, farmacéuticos, técnicos farmacéuticos, y similares. Los kits también pueden, en algunas realizaciones, comercializarse directamente al consumidor.

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento para el cáncer, o una afección o lesión precancerosa, en el que el cáncer es preferentemente NSCL, cáncer de mama, de colon o pancreático. Los sujetos que pueden tratarse con tratamientos combinados de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivados de los agentes terapéuticos, de acuerdo con los métodos de la presente invención, incluyen, por ejemplo, sujetos a los que se les ha diagnosticado psoriasis; restenosis; aterosclerosis; HBP; cáncer de mama, tal como un carcinoma ductal en el tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloidales, carcinomas tubulares, y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo tumores ováricos epiteliales, tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado del ovario a la cavidad abdominal, cáncer uterino; cáncer de cuello de útero, tal como adenocarcinoma del epitelio del cuello del útero, incluyendo carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático, tal como carcinoma epitelioide en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y cánceres microcíticos; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoide crónica, leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple (MM), y síndrome mielodisplásico (SMD); cáncer óseo; cáncer de pulmón, tal como carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y carcinomas indiferenciados de células grandes, y carcinoma microcítico de pulmón; cáncer de piel, tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que en ocasiones deriva en carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (del ojo); cáncer hepático primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides, tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA, tal como linfoma difuso de células B grandes, linfoma inmunoblástico de células B y linfoma de células pequeñas no escindidas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, incluyendo virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano de tipo 1 (HTLV-1) y leucemia/linfoma de células T adultas; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello de útero; cánceres del sistema nervioso central (SNC), tales como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, Schwannoma, y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico, tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (MPNST), incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno, y tumor Mülleriano mixto maligno; cáncer de la cavidad oral y orofaríngea, tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago, tal como linfomas, tumores estromales gástricos, y tumores carcinoides; cáncer testicular, tal como cáncer de células germinales (GCT), que incluye seminomas y noseninomas, y tumores estromales gonadales, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo, tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, carcinoides o tumores carcinoides; cáncer rectal; y cáncer de colon.

También se describe en el presente documento un método para tratar la diabetes en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un tratamiento combinado descrito en el presente documento.

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

Además, los tratamientos combinados descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la arterioesclerosis, incluyendo la ateroesclerosis. La arterioesclerosis es una expresión general que describe cualquier endurecimiento de las arterias medianas o grandes. La ateroesclerosis es un endurecimiento de una arteria debido

específicamente a una placa ateromatosa.

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

Además, los tratamientos combinados descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso, miastenia grave, síndrome de opsoclonía-mioclónia (SOM), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, artrosis, uveorretinitis, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu arteritis temporal, y anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de la fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, coleocistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileitis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveitis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

También se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un tratamiento combinado descrito en el presente documento. Los ejemplos de afecciones cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, restenosis, oclusión vascular, enfermedad obstructiva de la carótida, o afecciones isquémicas.

También se describen en el presente documento métodos para alterar la función de un leucocito o alterar la función de un osteoclasto. El método incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una cantidad alteradora de la función de un tratamiento combinado de la invención.

También se describen en el presente documento métodos para tratar enfermedades oftálmicas mediante la aplicación de uno o más de los tratamientos combinados de interés al ojo de un sujeto. Además, se proporcionan métodos para administrar los tratamientos combinados descritos en el presente documento mediante gotas oculares, inyección intraocular, inyección intravítrea, tópicamente, o mediante el uso de un dispositivo que eluye fármaco, una microcápsula, implante, o dispositivo de microfluidos. En algunos casos, los tratamientos combinados se administran con un vehículo o excipiente que aumenta la penetración intraocular del compuesto, tal como una emulsión de aceite y agua con partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado de una película interfacial.

En algunos casos, las partículas coloidales incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico, tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado polioxietileno de aceite de ricino, un éster de sorbitán, o un estearato de polioxilo. En algunos casos, el agente catiónico es una alquilamina, una alquilamina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un aminoalcohol, una sal de biguanida, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es una sal de biguanida, tal como clorhexidina, poliaminopropil biguanidina, fenformina, biguanida de alquilo, o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el compuesto de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralil metenammina, haluro de miristalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es un cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fase oleosa es aceite mineral y aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de coco; aceites hidrogenados que comprenden aceite de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado o aceite de soja hidrogenado; derivados de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno que comprenden aceite de ricino hidrogenado con polioxil-40, aceite de ricino hidrogenado con polioxil-60 o aceite de ricino hidrogenado con polioxil-100.

La invención proporciona además combinaciones para su uso en métodos para tratar un trastorno proliferativo administrando a un sujeto una cantidad combinada eficaz de un primer agente y un inhibidor de mTOR, en las que el primer agente suprime la progresión de una o más fases del ciclo celular después de la fase G1 y se administra antes del inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, la invención proporciona combinaciones para su uso en métodos para suprimir la progresión de una fase del ciclo celular después de G1 seguida de la supresión de la progresión de la

fase G1 poniendo en contacto células con una cantidad de una composición que comprende un primer agente seguido de poner en contacto las células con una cantidad de un inhibidor de mTOR en solución, siendo las cantidades combinadas eficaces para tratar un trastorno proliferativo de las células. En algunas realizaciones, la invención proporciona combinaciones para su uso en métodos para inhibir la actividad de cinasa poniendo en contacto una

5 célula, tejido, u órgano que expresa una cinasa de interés. En algunas realizaciones, el sujeto tratado es un roedor u otro mamífero (por ejemplo, ser humano). En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición de cinasa por el inhibidor de mTOR supera el 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%.

#### Terapias combinadas adicionales

10 La presente invención también proporciona terapias combinadas adicionales en las que, además de un primer agente y un inhibidor de mTOR, se usan uno o más terceros agentes que se sabe que modulan otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos solapantes de enzimas dianas o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. En un aspecto, dicha terapia incluye, pero sin

15 limitación, la combinación de la composición que comprende un primer agente y/o un inhibidor de mTOR, tal como se describe en el presente documento, con otros primeros agentes como se describen en el presente documento, agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos, y tratamiento con radiación, para proporcionar, cuando se desee, un efecto terapéutico sinérgico o aditivo. Las rutas que pueden usarse como diana mediante la administración de un tercer agente incluyen, pero sin limitación, MAP cinasa, Akt, NFkB, WNT, RAS/RAF/MEK/ERK, JNK/SAPK, MAPK p38, la familia de cinasas de Src, JAK/STAT y/o las vías de señalización de PKC. Los terceros agentes pueden

20 dirigirse a uno o más miembros de una o más vías de señalización. Los miembros representativos de la vía de factor nuclear kappaB (NFkB) incluyen, pero sin limitación, RelA (p65), RelB, c-Rel, p50/p105 (NF-κB 1), p52/p 100 (NF-κB2), IκB, e IκB cinasa. Los ejemplos no limitantes de tirosina cinasas receptoras que son miembros de la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/AKT que pueden usarse como diana por uno o más terceros agentes incluyen ligando

25 FLT3, EGFR, IGF-1R, HER2/neu, VEGFR, y PDGFR. Los miembros aguas debajo de la vía de PI3K/AKT que pueden usarse como diana por los terceros agentes de acuerdo con los métodos de la invención incluyen, pero sin limitación, factores de transcripción de la caja O de forkhead, Bad, GSK-3β, I-κB, mTOR, MDM-2, y la subunidad ribosómica S6.

30 Los terceros agentes útiles en los métodos de la invención incluyen cualquiera capaz de modular una molécula diana, de forma directa o indirecta. Los ejemplos no limitantes de moléculas diana moduladas por los terceros agentes incluyen enzimas, sustratos enzimáticos, productos de transiciones, anticuerpos, antígenos, proteínas de membrana, proteínas nucleares, proteínas citosólicas, proteínas mitocondriales, proteínas lisosómicas, proteínas almacén, balsas lipídicas, fosfoproteínas, glucoproteínas, receptores de membrana, receptores acoplados a proteína G, receptores nucleares, proteína tirosina cinasas, proteína serina/treonina cinasas, fosfatasas, proteasas, hidrolasas, lipasas,

35 fosfolipasas, ligasas, reductasas, oxidasas, sintasas, factores de transcripción, canales de iones, ARN, ADN, RNasa, DNasa, fosfolípidos, esfingolípidos, receptores nucleares, proteínas de canales de iones, proteínas de unión a nucleótidos, proteínas de unión a calcio, chaperonas, proteínas de unión a ADN, proteínas de unión a ARN, proteínas almacén, supresores tumorales, proteínas del ciclo celular, e histonas.

40 Los terceros agentes pueden dirigirse a una o más moléculas de señalización, incluyendo, pero sin limitación, las siguientes: receptores de HER, receptores de PDGF, receptor Kit, receptores de FGF, receptores de Eph, receptores de Trk, receptores de IGF, receptor de insulina, receptor de Met, Ret, receptores de VEGF, TIE1, FAK, Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, Src, Lyn, Fyn, Lck, Fgr, Yes, Csk, Ab1, Btk, ZAP70, Syk, IRAK, cRaf, ARaf, BRAF, Mos, Lim cinasa, ILK, Tp1, ALK, receptores de TGFβ, receptores de BMP, MEKK, ASK, MLK, DLK, PAK, Mek 1, Mek 2, MKK3/6,

45 MKK4/7, ASK1, Cot, NIK, Bub, Myt 1, Wee1, caseína cinasas, PDK1, SGK1, SGK2, SGK3, Akt1, Akt2, Akt3, p90Rsk, p70S6 cinasa, Prk, PKC, PKA, ROCK 1, ROCK 2, Aurora, CaMK, MNK, AMPK, MELK, MARK, Chk1, Chk2, LKB-1, MAPKAPK, Pim1, Pim2, Pim3, IKK, Cdk, Jnk, Erk, IKK, GSK3α, GSK3β, Cdk, CLK, PKR, PI3-cinasa de clase 1, clase 2, clase 3, mTOR, SAPK/JNK1, 2,3, p38s, PKR, DNA-PK, ATM, ATR, proteína tirosina fosfatasas receptoras (RPTP), LAR fosfatasa, CD45, tirosina fosfatasas no receptoras (NPRTP), SHP, MAP cinasa fosfatasas (MKP), fosfatasas de especificidad dual (DUSP), CDC25 fosfatasas, tirosina fosfatasa de bajo peso molecular, tirosina fosfatasas Eyes

50 absent (EYA), Slingshot fosfatasas (SSH), serina fosfatasas, PP2A, PP2B, PP2C, PP1, PP5, inositol fosfatasas, PTEN, SHIP, miotubularinas, fosfoinosítido cinasas, fosfolipasas, prostaglandina sintasas, 5-lipooxigenasa, esfingosina cinasas, esfingomielinasas, proteínas adaptadoras/armacén, Shc, Grb2, BLNK, LAT, adaptador de células B para PI3-cinasa (BCAP), SLAP, Dok, KSR, MyD88, Crk, CrkL, GAD, Nck, molécula de unión asociada a Grb2 (GAB), dominio de muerte asociado a Fas (FADD), TRADD, TRAF2, RIP, familia de leucemia de células T, IL-2, IL-4, IL-8, IL-6, interferón β, interferón α, supresores de señalización de citocinas (SOC), Cb1, complejo de ubiquitinación de ligasa SCF, moléculas de adhesión, integrinas, moléculas de adhesión similares a inmunoglobulina, selectinas, cadherinas, cateninas, cinasa de adhesión focal, p130CAS, fodrina, actina, paxilina, miosina, proteínas de unión a miosina, tubulina, eg5/KSP, CENP, receptores β-adrenérgicos, receptores muscarínicos, receptores de adenilil

55 ciclasa, GTPasas de bajo peso molecular, H-Ras, K-Ras, N-Ras, Ran, Rac, Rho, Cdc42, Arf, RAB, RHEB, Vav, Tiam, Sos, Db1, PRK, TSC1, 2, Ras-GAP, Arf-GAP, Rho-GAP, caspasas, caspasa 2, caspasa 3, caspasa 6, caspasa 7, caspasa 8, caspasa 9, Bcl-2, Mcl-1, Bcl-XL, Bcl-w, Bcl-B, A1, Bax, Bak, Bok, Bik, Bad, Bid, Bim, Bmf, Hrk, Noxa, Puma, IAP, XIAP, Smac, Cdk4, Cdk 6, Cdk 2, Cdk1, Cdk 7, ciclina D, ciclina E, ciclina A, ciclina B, Rb, p16, p14Arf, p27KIP, p21CIP, chaperonas moleculares, Hsp90s, Hsp70, Hsp27, enzimas metabólicas, acetil-CoAa carboxilasa, ATP citrato

60 liasa, sintasa de óxido nítrico, caveolinas, complejo de clasificación endosómica necesario para el transporte de proteínas (ESCRT), clasificación de proteína vesicular (Vsp), hidroxilasas, proil-hidroxilasas PHD-1, 2 y 3, asparagina

hidroxilasa FIH transferasas, Pin1 prolil isomerasa, topoisomerasas, desacetilasas, histona desacetilasas, sirtuinas, histona acetilasas, familia de CBP/P300, familia de MYST, ATF2, ADN metil transferasas, histona H3K4 desmetilasas, H3K27, JHDM2A, UTX, VHL, WT-1, p53, Hdm, ubiquitina proteasas, activador de plasminógeno de tipo urocinasa (uPA) y sistema receptor de uPA (uPAR), catepsinas, metaloproteinasas, esterases, hidrolasas, separasa, canales de potasio, canales de sodio, proteínas de resistencia a múltiples fármacos, glucoproteína P, transportadores de nucleósidos, Ets, Elk, SMAD, Rel-A (p65-NFKB), CREB, NFAT, ATF-2, AFT, Myc, Fos, Sp1, Egr-1, T-bet,  $\beta$ -catenina, HIF, FOXO, E2F, SRF, TCF, Egr-1, {tilde over ( $\beta$ )}-catenina, FOXO, STAT1, STAT 3, STAT 4, STAT 5, STAT 6, p53, WT-1, HMGA, pS6, 4EPB-1, proteína de unión a eIF4E, ARN polimerasa, factores de iniciación, y factores de elongación.

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

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

En un aspecto, la presente invención se refiere también a combinaciones para su uso en métodos y composiciones farmacéuticas para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un primer agente y/o un inhibidor de mTOR de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad de un agente anticanceroso (por ejemplo, un agente quimioterapéutico). Actualmente se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos y pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, y antiandrógenos. Son ejemplos no limitantes los agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, y moléculas pequeñas no peptídicas, tales como Tykerb/Tyverb (lapatinib), Gleevec (Imatinib mesilato), Velcade (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa (gefitinib), y adriamicina, así como una multitud de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocadona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; oxazafosforinas, nitrosoureas; triazenos; antibióticos, tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas, incluyendo aclacinomicinas, actinomicina, antramycin, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliceamicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, encitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenales como aminoglutimida, mitotano, trilostano; recuperador del ácido fólico tal como el ácido frolinico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguzona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.R™; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel

(TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; gemcitabina y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterápicos agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores, tales como antiestrógenos, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromataza, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; platino o análogos y complejos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; anti-microtúbulos, tales como diterpenoides, incluyendo paclitaxel y docetaxel, o alcaloides de la vinca, incluyendo vinblastina, vincristina, vinflunina, vindesina, y vinorelbina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; inhibidores de topoisomerasa I e II, incluyendo camptotecinas (por ejemplo, camptotecina-11), topotecán, irinotecán, y epipodofilotoxinas; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; epotilona A o B; difluorometilornitina (DMFO); inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; agonistas de gonadorrelina; inhibidores de metionina aminopeptidasa; compuestos que se dirigen a/reducen una actividad de proteína o lípido cinasa; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; antiandrógenos; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores del proteasoma, compuestos usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de FIT-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de la proteína del huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 o PD0325901 de Pfizer, leucovorina, moléculas de unión a EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterápicos. Cuando se desee, los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en combinación con fármacos anticáncer prescritos comúnmente, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere® y Velcade®. A continuación, se proporciona información adicional acerca de compuestos que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la invención.

Los inhibidores del proteasoma incluyen compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade™) y MLN 341. Los inhibidores de metaloproteínasa de matriz (inhibidores de "MMP") incluyen, pero sin limitación, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato, batimastat y su análogo biodisponible por vía oral, marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996. Los compuestos usados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina cinasa similares a FMS, por ejemplo, compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de receptores de tirosina cinasa similar a FMS (Fit-3R); Interferón, 1-b-D-arabinofuranosilcitosina (ara-c) y busulfán; e inhibidores de ALK, por ejemplo, compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la cinasa de linfoma anaplásico. Los compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de receptores de tirosina cinasa similar a FMS (Fit-3R) son compuestos de especialidad, proteínas o anticuerpos que inhiben a miembros de la familia de cinasas receptoras Fit-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

Los inhibidores de Hsp90 incluyen compuestos, tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de la proteína del huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, moléculas de unión a EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterápicos.

Los inhibidores de histona desacetilasa (o "inhibidores de HDAC") incluyen compuestos que inhiben una histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye compuestos divulgados en el documento WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi)etil]2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[(2-metil-1H-indol-3-il)-etil] amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, incluye especialmente el ácido suberoilanolida hidroxámico (SAHA).

Los bisfosfonatos para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico.

Los compuestos de la invención también pueden usarse conjuntamente con compuestos que se dirigen a o reducen una actividad de proteína o lípido cinasa, una actividad de proteína o lípido fosfatasa, o compuestos antiangiogénicos adicionales. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, inhibidores de proteína tirosina cinasa y/o serina y/o treonina cinasa o inhibidores de lípido cinasa, por ejemplo, compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad



de los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben al receptor de PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-1 11; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad del receptor I de factor de crecimiento insulínico (IGF-IR), tales como compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor de IGF-I, tales como aquellos compuestos divulgados en el documento WO 02/092599, tales como OSI906, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I, tales como CP-751871, R1507, AVE1642, IMC-A12, AMG479, MK-0646, SCH717454 o sus factores de crecimiento; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de la familia de receptores de tirosina cinasa Trk, o inhibidores de efrina B4; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de la familia de receptores de tirosina cinasa Axl; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de receptores de tirosina cinasa Ret; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de receptores de tirosina cinasa Kit/SCFR; por ejemplo, imatinib; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de tirosina cinasas receptoras C-kit (parte de la familia de PDGFR), tales como compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasas receptoras c-Kit, especialmente compuestos que inhiben al receptor de c-Kit, por ejemplo, imatinib; compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, BCR-Abl cinasa) y mutantes, tales como compuestos cuya diana reduce o inhibe la actividad de los miembros de la familia de c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de miembros de la familia de proteína cinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina cinasas, miembros de las familias MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de cinasas dependientes de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina divulgados en el documento US 5.093.330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como aquellos divulgados en el documento WO 00/09495; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina cinasa, tales como compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina cinasa incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferentemente un compuesto de bajo peso molecular (Mr < 1500), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente un compuesto seleccionado entre la clase de bencilidenomalonitrilo o la clase de compuestos de S-arilbencenomalonitrilo o quinolina bisustrato, más especialmente, cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste en tirfostina A23/RG-50810; AG 99; tirfostina AG 213; tirfostina AG 1748; tirfostina AG 490; tirfostina B44; enantiómero (+) de tirfostina B44; tirfostina AG 555; AG 494; tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (adamantil éster del ácido 4-[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino)-benzoico; NSC 680410, adafostina).

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasas receptoras de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 en forma de homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a miembros de la familia de tirosina cinasas receptoras de EGF, por ejemplo, receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o que se unen a EGF o a ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales divulgados genérica y específicamente en el documento WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.1 1, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidina que se divulgan en el documento WO 03/013541; y compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor de c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o que se unen a HGF. Los compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionada con la inhibición de proteína o lípido cinasas, por ejemplo, talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los inhibidores de la angiogénesis de cinasa no receptora también pueden ser útiles conjuntamente con los compuestos de la presente invención. En general, la angiogénesis está vinculada con la señalización de erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por consiguiente, pueden usarse inhibidores de tirosina cinasa no receptora en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen al VEGFR (la tirosina cinasa receptora), pero que se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña (alfav beta3) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y angiostatina (no-RTK) también pueden demostrar ser útiles en combinación con los compuestos divulgados. (Véase Bruns C J et al (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber A B, Winkler M E, y Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469).

Los compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa incluyen, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido okadaico o un derivado del mismo. Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico,  $\alpha$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ -tocoferol o  $\alpha$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ -tocotrienol. Los inhibidores de ciclooxigenasa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, inhibidores de COX-2, ácido 2-arilaminofenilacético 5-alquil sustituido y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, y lumiracoxib.

Los inhibidores de heparanasa incluyen compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la degradación del sulfato de heparina, incluyendo, pero sin limitación, PI-88. Los modificadores de la respuesta biológica incluyen linfocinas e interferones, por ejemplo, interferón  $\gamma$ . Los inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras incluyen H-Ras, K-Ras, N-Ras, y otros compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad oncogénica de Ras. Los inhibidores de farnesil transferasa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, L-744832, DK8G557 y R115777 (Zarnestra).

Los inhibidores de telomerasa incluyen compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de telomerasa son especialmente compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina. Los inhibidores de metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

Los anticuerpos antiproliferativos incluyen, pero sin limitación, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que muestren la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), pueden usarse compuestos de la invención en combinación con tratamientos convencionales para la leucemia, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de la AML. En particular, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la AML, tales como daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatino y PCK412.

Los compuestos antileucémicos para su uso en combinación con compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado de 2'-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que se dirigen a, reducen o inhiben la actividad de los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricostatina A y compuestos divulgados en el documento US 6.552.065, en particular, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroximetil) {2-(1-H-indol-3-il)etil}-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, la sal de lactato.

Los antagonistas del receptor de somatostatina incluyen compuestos que se dirigen a, tratan o inhiben al receptor de somatostatina, tales como octreotida, y SOM230 (pasireotida). Las estrategias que dañan a las células tumorales incluyen estrategias tales como radiación ionizante, por ejemplo, radiación ionizante que se produce en forma de rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero sin limitación, radioterapia y se conoce en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4ª Edición, Vol. 1, págs. 248-275 (1993). Las moléculas de unión a EDG incluyen inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

Los inhibidores de ribonucleótido reductasa incluyen análogos nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, pero sin limitación, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra la ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótido reductasa son, por ejemplo, hidroxiaurea o derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, n.º 8, págs. 953-961 (1994).

Los inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa incluyen, pero sin limitación, los compuestos divulgados en el documento US 5.461.076.

También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales para VEGF divulgados en el documento WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo, el succinato, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509,

- WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos descritos por Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, págs. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 93, págs. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, págs. 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, n.º 1, págs. 14-21 (1999); en los documentos WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, págs. 315-328 (1994);
- 5 ENDOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, págs. 277-285 (1997); amidas ácidas antranílicas; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, por ejemplo, rhuMab y RHUFab, aptámeros de VEGF, por ejemplo, Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 para VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).
- 10 Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos co-terapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacológicas, tales como sustancias antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, en particular, en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como aquellas mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos o como medio para reducir la dosis necesaria o los efectos secundarios potenciales de dichos
- 15 fármacos. Puede mezclarse un primer agente y/o un inhibidor de la invención con otra sustancia farmacológica en una composición farmacéutica fija o puede administrarse por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un inhibidor de la invención como se ha descrito con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitussiva, siendo dicho compuesto de la invención y dicha sustancia farmacológica de la misma composición farmacéutica u otra
- 20 diferente. Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesónida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de ciclesonida o mometasona, o esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (específicamente, aquellos de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, agonistas de receptores de
- 25 glucocorticoides no esteroideos, tales como aquellos descritos en los documentos WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; antagonistas de LTB4 tales como LY29311 1, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y aquellos descritos en el documento US 5451700; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-1 1294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos divulgados en los documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO
- 30 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas de A2a, tales como aquellos divulgados en el documento EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO
- 35 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; antagonistas de A2b tales como aquellos divulgados en el documento WO 02/42298; y agonistas del adrenorreceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y compuestos (en forma libre, de sal o de solvato) de fórmula I del documento WO 0075114, incorporándose dicho documento al presente
- 40 documento por referencia, preferentemente, compuestos de los ejemplos del mismo, así como compuestos (en forma libre, de sal o de solvato) de fórmula I del documento WO 04/16601, y también compuestos del documento WO 04/033412. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, tales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glucopirrolato, salvo aquellos descritos en los documentos WO 01/041 18, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO
- 45 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 y WO 04/018422.
- Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como aquellos divulgados en los documentos
- 50 WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.
- Otras combinaciones de compuestos útiles de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimiocinas, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular, antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough, SC-351 125, SCH- 55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda, tales como TAK-770, y antagonistas de CCR-5 descritos en los documentos US 6166037 (en particular, las reivindicaciones 18 y
- 55 19), WO 00/66558 (en particular la reivindicación 8), WO 00/66559 (en particular la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.
- 60 Otros compuestos que pueden regular la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de BCL-2) pueden usarse conjuntamente.
- 65

Los complejos de coordinación de platino incluyen agentes anticáncer no específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, sufren hidratación y forman reticulaciones intra e intercadena con el ADN provocando efectos biológicos adversos al tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino. El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® en forma de una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular metastásico y de ovario y el cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse mediante hidratación y diuresis, y ototoxicidad. El carboplatino, platino, diamina[1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN® en forma de una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma ovárico avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

Los agentes alquilantes incluyen agentes específico anticáncer sin fase y electrófilos fuertes. Normalmente, los agentes alquilantes forman engarces covalentes, por alquilación, con el DNA a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN, tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, e imidazol. Dicha alquilación altera la función del ácido nucleico que da lugar a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno, tales como ciclofosfamida, melfalano, y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas, tales como carmustina; y triazenos, tales como dacarbazina. La ciclofosfamida, 2-óxido de monohidrato de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable o en comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, y leucemias. La alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida. El melfalano, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable o comprimidos, como ALKERAN®. El melfalano está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalano. El clorambucilo, 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenosulfónico, está disponible comercialmente como comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y linfomas malignos, tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante, y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo. El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible comercialmente como MYLERAN® TABLETS. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán. La carmustina, 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente en forma de viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratado paliativo como agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común para la carmustina. La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente en forma de viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina son náuseas, vómitos y anorexia.

Los antibióticos antineoplásicos incluyen agentes no específicos de fase, que se unen a o intercalan con el ADN. Normalmente, dicha acción da como resultado complejos estables de ADN o rotura de la hebra, que alteran la función normal de los ácidos nucleicos, lo que origina la muerte celular. Los ejemplos de antibióticos antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas, tales como daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas. La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y del rhabdomyosarcoma. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina son náuseas, vómitos y anorexia. La daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está disponible comercialmente en forma inyectable liposómica como DAUNOXOME® o en inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para inducir la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con el VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común para la daunorrubicina. La doxorrubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil,7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está disponible comercialmente en forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorrubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero es también un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común para la doxorrubicina. La bleomicina, una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas, y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes para la bleomicina.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cáncer en los que hay una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides, tales como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y de la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa, tales como aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, letrozol, formestano, atamestano y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas, tales como acetato de megestrol, útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos, y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 $\alpha$ -reductasas, tales como finasteride y dutasteride, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia benigna de próstata; antiestrógenos, tales como fulvestrant, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS) tales como aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o de hormona folículo estimulante (FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH, tales como abarelix, goserelina, acetato de goserelina y luprolida. Los bloqueantes de dominio SH2/SH3 son agentes que alteran la unión al dominio SH2 o SH3 en una serie de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, subunidad p58 de PI3-K, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos anticáncer se discuten en Smithgall, T. E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32. Los inhibidores de serina/treonina cinasas, incluyendo bloqueantes de la cascada de MAP cinasa que incluyen bloqueantes de Raf cinasas (rafk), cinasa regulada por mitógeno o extracelular (MEK), y cinasas reguladas extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de proteína cinasa C, incluyendo bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). cinasas de la familia I $\kappa$ B (IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ ), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de cinasas akt, y cinasas receptoras de TGF beta. Dichas serina/treonina cinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P. A., y Harris, A. L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de los Estados Unidos n.º 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

También son interesantes para su uso con los compuestos de la invención los inhibidores de la señalización de Myo-inositol, tales como bloqueantes de fosfolipasas C y análogos de mioinositol. Dichos inhibidores de señales se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores son inhibidores de vías de transducción de señales, tales como inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa, y CAAX proteasas, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre, actuando de este modo como agentes antiproliferativos. La inhibición del oncogén Ras se describe en Scharovsky, O. G., Rozados, V. R., Gervasoni, S. I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102; y *Biochim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

La presente invención se refiere además a un método para usar los compuestos o las composiciones farmacéuticas en combinación con otras estrategias para el tratamiento de tumores, incluyendo la cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, o implantes, por ejemplo, con corticosteroides, hormonas, o usadas como radiosensibilizantes.

Una de dichas estrategias puede ser, por ejemplo, radioterapia para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno proliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia combinada puede determinarse tal como se describe en el presente documento.

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

de radionúclidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o puede producirse un fluido radiactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, los radionúclidos pueden encontrarse en forma de un gel o de microesferas radiactivas.

5 Sin estar ligados a ninguna teoría, los compuestos de la presente invención pueden hacer a las células más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de eliminar a dichas células y/o inhibir su crecimiento. Por consiguiente, la presente invención se refiere además a compuestos para su uso en un método para sensibilizar al tratamiento con radiación a las células anormales en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad de un primer agente seguida de la administración de un inhibidor de mTOR de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, siendo dichas cantidades combinadas eficaces para sensibilizar a las células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal, o solvato en este método puede determinarse según los medios para determinar cantidades eficaces de dichos compuestos descritos en el presente documento.

15 La terapia fotodinámica incluye terapia que usa determinados agentes químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como, por ejemplo, VISUDYNE y porfímero sódico. Los esteroides angiostáticos incluyen compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tal como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- $\alpha$ -epihidrocortisol, cortexolona, 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Los implantes que contienen corticosteroideos incluyen compuestos, tales como, por ejemplo, fluocinolona y dexametasona. Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación, alcaloides de plantas, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente, lincocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNpi; o compuestos misceláneos o compuestos con otro mecanismo de acción u otro desconocido.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de transducción de señales, y agentes antiproliferativos.

Los agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), pueden usarse conjuntamente con un inhibidor de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea n.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea n.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 publicado el 16 de julio de 1998, la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21, 1999 de octubre de el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT n.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea n.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la Solicitud de Patente de Gran Bretaña n.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.861.510 (concedida el 19 de enero de 1999), y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada en 25 de junio de 1997), todas las cuales se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 tienen poca o ninguna actividad que inhiba a MMP-1, o inhiben de manera selectiva a MMP-2 y/o MMP-9 en relación a otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

También se describe en el presente documento un método y una composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar una cantidad de un primer agente, seguida de la administración de un inhibidor de mTOR de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y, por separado o en combinación con el primer agente y/o el inhibidor de mTOR, administrando una cantidad de uno o más agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los agentes ilustrativos para su uso en aplicaciones para la enfermedad cardiovascular son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptocinasa, urocinasa, activador de plasminógeno tisular (TPA) y complejo activador de plasminógeno-estreptocinasa anisoleado (APSAC), agentes

antiplaquetarios, por ejemplo, ácido acetil salicílico (ASA) y clopidogrel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento, tales como interleucinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneres del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono vascular, la función, la arterioesclerosis, y la respuesta de curación a la lesión de un vaso u órgano después de una intervención. También pueden incluirse antibióticos en las combinaciones o recubrimientos comprendidos por la intervención. Además, puede usarse un recubrimiento para efectuar el suministro terapéutico focalmente dentro de la pared del vaso. Al incorporar el principio activo en un polímero hinchable, el principio activo se liberará tras hincharse el polímero.

Los medicamentos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado útil suministrado por inhalación, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, cetotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesónida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. Será evidente para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, en forma de sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos ejemplares útiles para una terapia combinada incluyen, pero sin limitación, agentes como los descritos anteriormente, radioterapia, antagonistas hormonales, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y las acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucémicos orales, y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan a la calcificación y la regeneración ósea; calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas, tales como vitaminas hidrosolubles, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K, y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico; agentes anti-colinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o los ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos, y agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico; y agonistas y antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación, tales como histamina y antagonistas de histamina, bradiquidina y antagonistas de bradiquidina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan por biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de ciclooxigenasa inducible-2, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que median interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes de los canales de sodio, agonistas del receptor de opioides, bloqueadores de los canales de calcio, estabilizantes de membrana e inhibidores de leucotrienos.

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

Otros agentes terapéuticos previstos incluyen fármacos usados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de las úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome de intestino irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para el estreñimiento, agentes usados para la enfermedad inflamatoria intestinal, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la pancreopatía, Agentes terapéuticos usados para tratar infecciones protozoarias, fármacos usados para tratar la malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis, y/o leishmaniasis, y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol quinolonas, y agentes para infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas, y otros, antibióticos  $\beta$ -lactámicos, un agente que comprende un aminoglucósido,

inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de tuberculosis, enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium*, y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales incluyendo agentes no retrovirales y agentes retrovirales,

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

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

- 15 Pueden encontrarse más agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de interés en Goodman y Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", décima edición editada por Hardman, Limbird y Gilman o el *Physician's Desk Reference* (Vademecum), incorporados ambos al presente documento por referencia en su totalidad.

20 Los ejemplos y preparaciones proporcionadas más adelante ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros individuales por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

## Ejemplos

Ejemplo 1: Terapia combinada en un modelo de tumor de ratón

30 Se implantaron en ratones células de cáncer de endometrio que contenían mutaciones en PTEN y FGFR2. Se agruparon los ratones que tenían volúmenes tumorales de aproximadamente  $150 \text{ mm}^3$  por pauta de tratamiento, indicándose el día de inicio del tratamiento como el día 0. Los ratones de control no recibieron tratamiento. Un grupo de ratones recibió únicamente paclitaxel ("Pac") a  $20 \text{ mg/kg}$ , administrado semanalmente (Q1 W, día 0 y día 7) por inyección intravenosa. Un grupo de ratones recibió únicamente compuesto B ("Comp. B", compuesto 1 de la tabla 1) a  $1 \text{ mg/kg}$ , administrado a diario durante tres días (QDx3) por sonda oral, seguido de 4 sin tratamiento, en una pauta repetida semanalmente (día 0 y día 7). Un grupo recibió tanto  $20 \text{ mg/kg}$  de paclitaxel, como se ha descrito anteriormente, y  $1 \text{ mg/kg}$  de compuesto B, como se ha descrito anteriormente, comenzando la pauta de dosificación Q1W de paclitaxel y la pauta de QDx3-4off del compuesto B en el mismo día (pauta "ST"). Otro grupo recibió tanto  $20 \text{ mg/kg}$  de paclitaxel, como se ha descrito anteriormente, y  $1 \text{ mg/kg}$  de compuesto B, como se ha descrito anteriormente, comenzando la pauta de dosificación Q1W de paclitaxel el día antes de la pauta QDx3-4off del compuesto B (pauta "PRTX"). En la figura 2 se proporcionan diagramas de las dos pautas de dosificación combinadas. El volumen tumoral se midió periódicamente durante el transcurso de 22 días, y los resultados se ilustran en las gráficas de la figura 2. La gráfica de la izquierda ilustra todos los puntos de datos, mientras que la gráfica de la derecha proporciona una vista en aumento de los datos resaltados en la gráfica de la izquierda. El compuesto B solo dio como resultado un crecimiento medio retardado del volumen tumoral de aproximadamente  $150 \text{ mm}^3$  a aproximadamente  $2400 \text{ mm}^3$  (aumento del 1600%) en el día 22. El paclitaxel solo dio como resultado un aumento medio del volumen tumoral de aproximadamente  $150 \text{ mm}^3$  a aproximadamente  $175 \text{ mm}^3$  (aumento del 17%) en el día 22. El paclitaxel en combinación con el compuesto B en la pauta ST dio como resultado una reducción media del volumen tumoral de aproximadamente  $150 \text{ mm}^3$  a aproximadamente  $100 \text{ mm}^3$  (reducción del 33%) en el día 22. El paclitaxel en combinación con el compuesto B en la pauta PRTX dio como resultado una reducción media del volumen tumoral de aproximadamente  $150 \text{ mm}^3$  a aproximadamente  $5 \text{ mm}^3$  (reducción del 97%) en el día 22. Por lo tanto, ninguno de los agentes individuales fue capaz de reducir el volumen tumoral, y la terapia combinada con la pauta PRTX fue aproximadamente un 290% (2,9 veces) más eficaz (en términos relativos) que la terapia combinada con la pauta ST. Los datos ilustran que la combinación con la pauta ST proporciona resultados terapéuticos mejorados frente a cualquier agente solo. Los datos ilustran además una mejora aún mayor en la eficacia terapéutica del tratamiento combinado con la pauta PRTX, demostrando el efecto sinérgico de administrar paclitaxel como primer agente antes de cualquier administración del compuesto B inhibidor de mTORC1/C2, en lugar de una pauta de dosificación que incluye la administración simultánea con la primera dosis del primer agente. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, la sinergia puede ser a causa de suprimir la progresión de una fase del ciclo celular después de la fase G1 (por ejemplo, G2 y/o M suprimidas por paclitaxel), seguido de la supresión de la progresión de la fase G1 con un inhibidor de mTOR. Como tales, puede esperarse una sinergia similar para combinaciones de administrar otros primeros agentes que suprimen la progresión de una fase del ciclo celular después de G1 seguido de la administración de otros inhibidores de mTOR.

65



En un ejemplo adicional, se implantó a los ratones células de cáncer de endometrio como en el caso anterior. Se agruparon los ratones que tenían volúmenes tumorales de aproximadamente 150 mm<sup>3</sup> por pauta de tratamiento, indicándose el día de inicio del tratamiento como el día 0. Los ratones de control no recibieron tratamiento. Un grupo de ratones recibió únicamente paclitaxel ("Pac") a 20mg/kg, administrado semanalmente (Q1W, día 0 y día 7) por inyección intravenosa. Un grupo de ratones recibió únicamente compuesto B ("Comp. B", compuesto 1 de la tabla 1) a 3mg/kg, administrado semanalmente (Q1W, día 0 y día 7) por sonda oral. Un grupo recibió tanto 20mg/kg de paclitaxel, como se ha descrito anteriormente, y 3mg/kg de compuesto B, como se ha descrito anteriormente, comenzando la pauta de dosificación Q1W de paclitaxel y la pauta de Q1W del compuesto B en el mismo día (pauta "ST"). Otro grupo recibió tanto 20mg/kg de paclitaxel, como se ha descrito anteriormente, y 3mg/kg de compuesto B, como se ha descrito anteriormente, comenzando la pauta de dosificación Q1W de paclitaxel el día antes de la pauta Q1W del compuesto B (pauta "PRTX"). En la figura 3 se proporcionan diagramas de las dos pautas de dosificación combinadas. El volumen tumoral se midió periódicamente durante el transcurso de 22 días, y los resultados se ilustran en las gráficas de la figura 3. La gráfica de la izquierda ilustra todos los puntos de datos, mientras que la gráfica de la derecha proporciona una vista en aumento de las tres gráficas inferiores de la gráfica de la izquierda. Únicamente el grupo que recibió la terapia combinada con la pauta PRTX experimentó una reducción del volumen tumoral en el día 22. Los datos ilustran además la mejora de la dosificación combinada con la pauta PRTX frente a ambos tratamientos combinados con la pauta ST así como frente a cualquier agente individual. Los resultados de la pauta de dosificación PRTX en el grupo de ratones es también comparable con la pauta de dosificación PRTX en ratones que reciben la dosis QDx3-4off del grupo de PRTX anterior, lo que indica que al menos en estas condiciones, la dosificación escalonada de acuerdo con los métodos de la invención permite una reducción en el número de administraciones terapéuticas. Debido a que la gráfica de ratones que reciben la dosificación combinada con la pauta ST indica una eficacia terapéutica reducida en relación a solo paclitaxel, los datos sugieren además que la administración tanto de paclitaxel como primer agente y el compuesto B como inhibidor de mTOR sustancialmente al mismo tiempo puede interferir con la actividad del primer agente, mientras que el suministro del inhibidor de mTOR después del primer agente proporciona una sinergia inesperada,

La actividad antitumoral del compuesto B, paclitaxel, carboplatino y la combinación de compuesto B con paclitaxel y carboplatino se evaluó también en ratones desnudos que portaban tumores de carcinoma endometrial pequeños (~150-250 mg) (AN3CA, Hec-1A o Hec-59). El compuesto B se administró por vía oral en forma de solución de la forma indicada. El paclitaxel se administró a 5 mg/kg por vía intravenosa a diario durante 5 días o a 20 mg/kg, una vez a la semana. El carboplatino se administró a 100mg/kg por vía intraperitoneal una vez cada 3 semanas. Los resultados se muestran en las figuras 11-13. Para la figura 12, se recogieron los tumores 2 horas después de la última dosis, y se analizaron los lisados mediante transferencia de Western respecto de los marcadores mostrados.

#### Ejemplo 2: Ensayos de expresión e inhibición de mTOR

La inhibición de mTOR puede medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica o los métodos divulgados a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento y cualquier otro inhibidor de mTOR conocido en la técnica pueden ensayarse contra mTOR recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, EGTA 1mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 2,5 mM, Tween al 0,01%, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-32P-ATP), y 3 μg/ml de BSA. Como sustrato, se usa PHAS-1/4EBP1 recombinante de rata (Calbiochem; 2 mg/ml). Las reacciones se detienen mediante la aplicación puntual sobre nitrocelulosa, que se lavan con NaCl 1 M/ácido fosfórico al 1 % (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radiactividad se cuantifica mediante *generación de imágenes con fósforo*.

Se dispone de otros kits o sistemas comerciales para analizar la actividad de mTOR. Por ejemplo, se puede usar en ensayo LanthaScreen™ Kinase de Invitrogen para analizar los inhibidores de mTOR que se desvelan en el presente documento. Este ensayo es una plataforma FRET resuelta en tiempo que mide la fosforilación de 4EBP1 marcado por GFP por mTOR cinasa. La reacción de cinasa se lleva a cabo en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color blanco. El volumen total de reacción es de 20 μl por pocillo y la composición del tampón de reacción es HEPES 50 mM, pH 7,5, Polisorbato 20 al 0,01% EGTA 1mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, y DTT 2 mM. En la primera etapa, cada pocillo recibe 2 μl de compuesto de ensayo en dimetilformamida al 20 % lo que da como resultado una concentración final de DMSO del 2 %. A continuación, se añaden aproximadamente 8 μl de mTOR diluidos en tampón de reacción por pocillo para una concentración final de 60ng/ml. Para comenzar la reacción, se añaden 10 μl de una mezcla de ATP/GFP-4EBP1 (diluida en tampón de reacción) por pocillo hasta una concentración final de ATP 10μM y GFP-4EBP1 0,5 μM. La placa se sella y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 10 μl por pocillo de una mezcla de anticuerpo Tb-anti-pT46 4EBP1/EDTA (diluida en tampón de TR-FRET) hasta una concentración final de 1,3 nM de anticuerpo y EDTA 6,7 mM. La placa se sella, se incuba durante 1 h a temperatura ambiente, y después se lee en un lector de placas ajustado para LanthaScreen™ TR-FRET. Se analizaron los datos y se generaron las CI<sub>50</sub> usando GraphPad Prism 5.

#### Ejemplo 3: Ensayo de activación y proliferación de linfocitos B

La inhibición de la activación y proliferación de células B mediante la administración de un primer agente seguido de un inhibidor de mTOR, se determina según procedimientos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, se establece un ensayo de proliferación celular *in vitro* que determina la actividad metabólica de las células vivas. El ensayo se

realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando reducción de Alamar Blue. Se purifican linfocitos B esplénicos de Balb/c sobre un gradiente de Ficoll-Paque™ PLUS mediante separación celular magnética usando un *kit* de aislamiento celular MACS B cell Isolation Kit (Miltenyi). Las células se siembran en 90 µl a 50.000 células/pocillo en medio de linfocitos B (RPMI + SBF 10% + Penn/Strep + BME 50 µM + HEPES 5 mM). Se diluye un compuesto divulgado en el presente documento en medio de linfocitos B y se añade en un volumen de 10 µl. Las placas se incuban durante 30 min a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% (concentración final de DMSO del 0,2%). Esta etapa de incubación puede repetirse para la adición de un segundo agente, tal como un inhibidor de mTOR. Después, se añaden 50 µl de cóctel de estimulación de células B que contiene 10 µg/ml de LPS o 5 µg/ml de F(ab')<sub>2</sub> de burro anti-IgM de ratón más 2 ng/ml de IL-4 de ratón recombinante en medio para linfocitos B. Las placas se incuban durante 72 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Se añade un volumen de 15µl de reactivo Alamar Blue a cada pocillo y se incuban las placas durante 5 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. La fluorescencia del Alamar Blue se lee a 560Ex/590Em, y se calculan los valores de CI<sub>50</sub> o CE<sub>50</sub> usando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 4: Ensayo de proliferación de línea celular de tumor

La inhibición de la proliferación de líneas celulares tumorales por los presentes métodos se determina según procedimientos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede llevarse a cabo un ensayo de proliferación celular *in vitro* para medir la actividad metabólica de las células vivas. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando reducción de Alamar Blue. Se obtienen líneas celulares tumorales humanas de la ATCC (por ejemplo, MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3), se cultivan hasta confluencia en matraces T75, se tripsinizan con tripsina al 0,25%, se lavan una vez con medio de células de tumor (DMEM + SBF al 10%), y se siembran en 90 µl a 5.000 células/pocillo en medio de células de tumor. Se diluye un compuesto divulgado en el presente documento en medio de células tumorales y se añade en un volumen de 10 µl. Las placas se incuban durante 72 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Después de la adición del primer compuesto, tal como durante este periodo posterior de 72 horas (por ejemplo, tras 24 horas), puede añadirse de manera similar un segundo agente, tal como un inhibidor de mTOR, a las células. Se añade un volumen de 10 µl de reactivo Alamar Blue a cada pocillo y se incuban las placas durante 3 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. La fluorescencia del Alamar Blue se lee a 560Ex/590Em, y se calculan los valores de CI<sub>50</sub> usando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 5: Actividad antitumoral *in vivo*

La inhibición del crecimiento tumoral mediante el presente método puede determinarse mediante los siguientes modelos de tumor murinos.

Modelos de tumor refractarios a paclitaxel

1. Modelo de carcinoma ovárico procedente de clínica

Este modelo tumoral se establece a partir de una biopsia tumoral de un paciente de cáncer de ovario. Se toma la biopsia tumoral de la paciente.

Los compuestos descritos en el presente documento se administran a ratones desnudos que portan los tumores manipulados, administrándose paclitaxel semanalmente, y administrándose un inhibidor de mTOR 1 día después de cada administración de paclitaxel.

2. Xenoinjerto de carcinoma de ovario humano A2780Tax (con tubulina mutada).

A2780Tax es un modelo de carcinoma de ovario humano resistente al paclitaxel. Procede de la línea A2780 parental sensible mediante incubación conjunta de las células con paclitaxel y verapamilo, un agente reversor de MDR. Se ha demostrado que su mecanismo de resistencia no está relacionado con MDR y se atribuye a una mutación en el gen que codifica la proteína beta-tubulina.

Los compuestos descritos en el presente documento se administran a ratones desnudos que portan los tumores manipulados, administrándose paclitaxel semanalmente, y administrándose un inhibidor de mTOR 1 día después de cada administración de paclitaxel.

3. Xenoinjerto de carcinoma de colon humano HCT 116/VM46 (resistente a múltiples fármacos).

HCT116/VM46 es un carcinoma de colon resistente MDR desarrollado a partir de la línea parental HCT116 sensible. *In vivo*, cultivado en ratones desnudos, HCT116/VM46 ha demostrado consistentemente una alta resistencia al paclitaxel.

Los compuestos descritos en el presente documento se administran a ratones desnudos que portan los tumores manipulados, administrándose paclitaxel semanalmente, y administrándose un inhibidor de mTOR 1 día después de cada administración de paclitaxel.

5. Modelo de sarcoma murino M5076

M5076 es un fibrosarcoma de ratón que es inherentemente refractario al paclitaxel *in vivo*.

5 Los compuestos descritos en el presente documento se administran a ratones desnudos que portan los tumores manipulados, administrándose paclitaxel semanalmente, y administrándose un inhibidor de mTOR 1 día después de cada administración de paclitaxel.

10 El tratamiento mediante los métodos de la invención puede usarse en combinación con otros agentes terapéuticos *in vivo* en los xenoinjertos de carcinoma de colon humano resistente a múltiples fármacos HCT/VM46 o cualquier otro modelo conocido en la técnica, incluyendo aquellos descritos en el presente documento.

15 Se espera que los resultados muestren que el tratamiento con un primer agente, por ejemplo, paclitaxel, seguido del tratamiento con un inhibidor de mTOR, sea un potente régimen terapéutico para el tratamiento del crecimiento tumoral *in vivo* en las condiciones ensayadas.

Ejemplo 6: Ensayo de cinasa Akt

20 La inhibición de Akt mediante el presente método puede determinarse mediante el siguiente ensayo. Las células que comprenden componentes de la vía Akt/mTOR, incluyendo, pero sin limitación, mioblastos L6, células B-ALL, linfocitos B, linfocitos T, células de leucemia, células de médula ósea, células transducidas con p190, células positivas al cromosoma Philadelphia (Ph+), y fibroblastos embrionarios de ratón, se cultivan de forma típica en medio de cultivo celular tal como DMEM complementado con suero bovino fetal y/o antibióticos, y se cultivan hasta confluencia.

25 Se priva de suero a las células durante una noche y se incuban con el primer agente seguido de un inhibidor de mTOR durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora antes de la estimulación con insulina (por ejemplo, 100 nM) durante aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 1 hora. Las células se lisan mediante raspado en tampón de lisis enfriado en hielo que contiene detergentes tales como dodecilsulfato e inhibidores de proteasa (por ejemplo, PMSF). Tras poner en contacto las células con el tampón de lisis, la solución se somete brevemente a ultrasonido, se aclara mediante centrifugación, se resuelve mediante SDS-PAGE, se transfieren a nitrocelulosa o PVDF y se inmunotransfieren usando anticuerpos para fosfo-Akt S473, fosfo-Akt T308, Akt, y  $\beta$ -actina (Cell Signaling Technologies).

35 Ejemplo 7: Señalización de cinasa en sangre

La señalización PI3K/ Akt /mTOR se mide en células sanguíneas usando el método PhosFlow (Methods Enzymol. 2007;434:131-54). La ventaja de este método es que es por naturaleza un ensayo de células individuales, de tal forma que puede detectarse heterogeneidad celular en lugar de medias de población. Esto permite la distinción concurrente de estados de señalización en diferentes poblaciones definidas por otros marcadores. Phosphoflow también es altamente cuantitativo. Los esplenocitos no fraccionados, o las células mononucleares de sangre periférica se estimulan con anti-CD3 para iniciar la señalización del receptor de células T. Después, se fijan las células y se tiñen respecto de marcadores superficiales y fosfoproteínas intracelulares.

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

55 Ejemplo 8: Ensayo de formación de colonias

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

60 Como alternativa, se obtienen células mononucleares humanas de sangre periférica a partir de pacientes positivos y negativos para el cromosoma Filadelfia (Ph+) y (Ph-) en el momento del diagnóstico inicial o la recaída. Se aíslan células vivas y se complementan con progenitores CD19+ y CD34+ de células B. Después del cultivo líquido durante una noche, las células se siembran en methocult GF+ H4435, Stem Cell Technologies) complementado con citocinas (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ligando Flt3, y eritropoyetina) y se añaden a los cultivos diversas concentraciones de agentes quimioterapéuticos conocidos, seguido en un momento posterior (por ejemplo, 24 horas)

de la adición de un inhibidor de mTOR. Las colonias se cuentan mediante microscopía 12-14 días más tarde. Este método puede usarse para analizar la evidencia de actividad aditiva o sinérgica. Se espera que los resultados demuestren que el tratamiento ordenado usando el primer agente y un inhibidor de mTOR sea eficaz para inhibir la formación de colonias.

5

Ejemplo 9: Efecto *in vivo* de los inhibidores de cinasa sobre las células leucémicas

Se irradia de forma letal a partir de una fuente y a ratones hembra receptoras en dos dosis separadas por alrededor de 4 h, aproximadamente con 5Gy cada una. Aproximadamente 1 h después de la segunda dosis de radiación, se inyecta a los ratones por vía intravenosa alrededor de  $1 \times 10^6$  células leucémicas (por ejemplo, células humanas o murinas Ph+, o células de médula ósea transducidas con p190). Estas células se administran conjuntamente con una dosis radioprotectora de aproximadamente  $5 \times 10^6$  células de médula ósea normal de un ratón donante de 3-5 semanas de edad. Se administra antibiótico a los receptores en el agua y se les controla a diario. Se eutanasia a ratones que se ponen enfermos después de alrededor de 14 días y los órganos linfoides se recogen para su análisis. El tratamiento con un primer agente, tal como paclitaxel, se administra semanalmente, comenzando aproximadamente diez días después de la inyección con células leucémicas y continúa a diario hasta que los ratones se ponen enfermos o hasta un máximo de aproximadamente 15 días postrasplante. El tratamiento con inhibidor de mTOR se administra comenzando en uno o más del día 10, 11, y 12, y se repite semanalmente. Por ejemplo, algunos ratones reciben tanto el primer agente como el inhibidor de mTOR en el día 10, con tratamientos adicionales con inhibidor de mTOR en los días 11 y 12, repitiéndose el ciclo comenzando en el día 17. Algunos ratones reciben únicamente el primer agente en el día 10, y el inhibidor de mTOR en el día 11, repitiéndose el ciclo semanalmente. Algunos ratones reciben únicamente el primer agente o el inhibidor de mTOR, según una pauta coincidente con la de ratones que reciben terapia combinada, para determinar un efecto sinérgico. El inhibidor se administra por sonda oral.

Se recogen células de sangre periférica aproximadamente en el día 10 (pretratamiento) y en la eutanasia (postratamiento), se ponen en contacto con anticuerpos anti-hCD4 marcados y se cuentan mediante citometría de flujo. Mediante el tratamiento adicional con agentes quimioterapéuticos adicionales, también puede usarse este método para demostrar un efecto sinérgico de las combinaciones con agentes quimioterapéuticos adicionales conocidos. La sinergia puede demostrarse por una reducción significativa de los recuentos de células sanguíneas leucémicas en comparación con el tratamiento con cualquiera de los compuestos (por ejemplo, paclitaxel, inhibidor de mTOR, Gleevec) solos o en las condiciones analizadas.

Ejemplo 10: Ensayo murino de trasplante de médula ósea

Se irradia de forma letal a partir de una fuente y a ratones hembra receptoras. Alrededor de 1 h después de la segunda dosis de radiación, se inyecta a los ratones aproximadamente  $1 \times 10^6$  células leucémicas de pases tempranos de cultivos transducidos con p190 (por ejemplo, como se describe en Cancer Genet Cytogenet. agosto de 2005; 161(1):51-6). Estas células se administran conjuntamente con una dosis radioprotectora de aproximadamente  $5 \times 10^6$  células de médula ósea normal de un ratón donante de 3-5 semanas de edad. Se administra antibiótico a los receptores en el agua y se les controla a diario. Se eutanasia a ratones que se ponen enfermos después de alrededor de 14 días y los órganos linfoides se recogen para citometría de flujo y/o enriquecimiento magnético. El tratamiento comienza aproximadamente en el día 10 y continúa hasta que los ratones se ponen enfermos, o después de un máximo de alrededor de 35 días postrasplante. El tratamiento con un primer agente, tal como paclitaxel, se administra semanalmente, comenzando aproximadamente en el día 10. El tratamiento con inhibidor de mTOR se administra comenzando en uno o más del día 10, 11, 12, y 13, y se repite semanalmente. Por ejemplo, algunos ratones reciben tanto el primer agente como el inhibidor de mTOR en el día 10, con tratamientos adicionales solo con inhibidor de mTOR en los días 11 y 12, repitiéndose el ciclo comenzando en el día 17. Algunos ratones reciben únicamente el primer agente en el día 10, y solo el inhibidor de mTOR en los días 11, 12, y 13, repitiéndose el ciclo semanalmente. Algunos ratones reciben tanto el primer agente como el inhibidor de mTOR en el día 10, repetido semanalmente comenzando en el día 17. Algunos ratones reciben únicamente el primer agente en el día 10, seguido solo del inhibidor de mTOR en el día 11, repitiéndose el ciclo semanalmente comenzando en el día 17. Algunos ratones reciben únicamente el primer agente o el inhibidor de mTOR, según una pauta coincidente con la de ratones que reciben terapia combinada, para determinar el efecto sinérgico. Los inhibidores de mTOR se administran por sonda oral (p.o.). En un experimento piloto se identifica una dosis de un primer agente que no es curativa pero retrasa el comienzo de la leucemia alrededor de una semana o menos; los controles se tratan con vehículo o se tratan con el primer agente, que previamente se ha demostrado que retrasa pero no cura la leucemogénesis en este modelo (por ejemplo, imatinib a alrededor de 70 mg/kg dos veces al día). Para la primera fase, se usan células p190 que expresan eGFP, y el análisis postmortem se limita a la enumeración del porcentaje de células leucémicas en la médula ósea, el hígado y el ganglio linfático (GL) mediante citometría de flujo. En la segunda fase, Las células p190 que expresan una forma sin cola de CD4 humano se usan y el análisis postmortem incluye clasificación magnética de células hCD4+ del bazo seguido de análisis de inmunotransferencia de criterios de valoración clave de la señalización: pAKT-T308 y S473; pS6 y p4EBP-1. Como controles para la detección por inmunotransferencia, las células clasificadas se incuban en presencia o ausencia de inhibidores de cinasa de los inhibidores de la presente divulgación antes de la lisis. Opcionalmente, se usa "PhosFlow" para detectar p Akt-S473 y pS6-S235/236 en células clasificadas como hCD4-gated sin clasificación previa. Estos estudios de señalización son particularmente útiles si, por ejemplo, los ratones tratados con fármaco no han desarrollado leucemia clínica en el punto temporal del día 35. Se generan curvas de supervivencia de

65

Kaplan-Meier y se efectúa el análisis estadístico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los resultados de las células p190 se analizan por separado así como de manera acumulativa.

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

10 Este ensayo general conocido en la técnica puede usarse para establecer que el presente método es eficaz para inhibir la proliferación de células leucémicas.

Ejemplo 11: Administración del primer agente de la presente invención seguida de un inhibidor de mTOR para la inhibición del crecimiento tumoral

15 Pueden usarse las siguientes células y modelos animales para establecer que el presente método es eficaz para inhibir el crecimiento de células tumorales.

#### Líneas celulares

20 Las líneas celulares de interés (A549, U87, ZR-75-1 y 786-O) se obtienen de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Las células se someten a proliferación y se crioconservan en un pase temprano (por ejemplo, pase 3). Se usa una alícuota para proliferación adicional para obtener suficientes células para un estudio TGI (aproximadamente en el pase 9).

#### Animales

30 Los ratones hembra atímicos desnudos se suministran por Harlan. Los ratones se reciben a las 4 a 6 semanas de edad. Se aclimata a todos los ratones durante aproximadamente un día a dos semanas antes de su manipulación. Los ratones se alojan en jaulas de microaislamiento y se mantienen en condiciones específicas libres de patógenos. Se alimenta a los ratones con comida para ratón irradiada y se les proporciona agua autoclavada libremente.

#### Modelo de xenoinjerto de tumor

35 Se inocula a los ratones por vía subcutánea en el lado derecho con 0,01 a 0,5 ml de células tumorales (aproximadamente  $1,0 \times 10^5$  a  $1,0 \times 10^8$  células/ratón). De cinco a 10 días después de la inoculación, se miden los tumores usando calibres y se calcula el peso tumoral, por ejemplo, usando el programa informático para estudios animales, tal como Study Director V.1.6.70 (Study Log). Los ratones con tamaños tumorales de aproximadamente 120 mg se emparejan en grupos deseados usando Study Director (Día 1). Los pesos corporales se registran cuando los ratones se emparejan. Se registran el volumen tumoral y las medidas de peso corporal de una a cuatro veces a la semana y se efectúan observaciones macroscópicas al menos una vez al día. En el día 1, se administran los compuestos de la presente invención y compuestos de referencia, así como el control de vehículo mediante sonda oral o i.v., según se indique, tal como según una pauta descrita en el ejemplo 9. En el último día del experimento, se sacrifica a los ratones y se recogen sus tumores 1-4 horas después de la dosis final. Los tumores se extirpan y se cortan en dos secciones. Se fija un tercio del tumor en formalina y se incluye en bloques de parafina y los restantes dos tercios del tumor se congelan inmediatamente y se almacenan a -80°C.

#### Datos y análisis estadísticos

50 La inhibición del crecimiento tumoral media (TGI) se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$TGI = \left[ 1 - \frac{(\bar{X}_{\text{Trat. (final)}} - \bar{X}_{\text{Trat. (día 1)})}}{(\bar{X}_{\text{Control (final)}} - \bar{X}_{\text{Control (día 1)})}} \right] \times 100\%$$

55 Los tumores que retroceden respecto del tamaño inicial del día 1 se eliminan de los cálculos. La reducción tumoral individual (TS) se calcula usando la fórmula a continuación para tumores que muestran regresión en relación al peso tumoral del día 1. Se calcula y comunica la reducción tumoral media de cada grupo.

$$TS = \left[ 1 - \frac{(\text{Peso tumoral (final)})}{(\text{Peso tumoral (día 1)})} \right] \times 100\%$$

El modelo puede emplearse para mostrar si los compuestos de la presente invención pueden inhibir el crecimiento de células tumorales, tal como el crecimiento de células de carcinoma renal, el crecimiento de células de cáncer de mama, el crecimiento de células de cáncer de pulmón, o el crecimiento de células de glioblastoma en las condiciones ensayadas.

5

Ejemplo 12: Inhibición de la vía de PI3K y proliferación de células tumorales con mutación de PI3K $\alpha$

Las células que comprenden una o más mutaciones en PI3K $\alpha$ , incluyendo, pero sin limitación, células de cáncer de mama (por ejemplo, MDA-MB-361, T47D, SKOV-3), y células que comprenden una o más mutaciones en PTEN incluyendo, pero sin limitación, células de cáncer de próstata (por ejemplo, PC3), se cultivan de forma típica en medio de cultivo celular tal como DMEM complementado con suero bovino fetal y/o antibióticos, y se cultivan hasta confluencia. Después, se tratan las células con varias concentraciones de compuesto de ensayo durante aproximadamente 2 horas y posteriormente se lisan en tampón de lisis celular. Los lisados se someten a SDS-PAGE seguido de análisis por transferencia de Western para detectar los marcadores de señalización aguas abajo, incluyendo, pero sin limitación, pAKT (S473), pAKT (T308), pS6, y p4E-BP1. El grado de proliferación (e inhibición de la proliferación) también puede medirse para células a varias dosis de compuesto de la presente invención, tal como compuesto B (compuesto 1 de la tabla 1). Puede usarse  $\beta$ -actina como proteína constitutiva para determinar la carga adecuada. La figura 5 muestra una transferencia de Western que ilustra la inhibición diferencial de la fosforilación de Akt en la serina 473 frente a la treonina 308 por el compuesto B (panel superior) en un modelo de PC3. También se muestra la comparación de la inhibición de la fosforilación de Akt para un pan-inhibidor de PI3K frente al compuesto B en un modelo de SKOV-3. Ejemplo 13: Inhibición de la angiogénesis *in vitro*

10

15

20

25

30

35

Puede usarse el siguiente ensayo para determinar que el presente método es eficaz para inhibir la angiogénesis. Puede medirse la capacidad angiogénica *in vitro* usando una línea celular endotelial, tal como células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC). El ensayo se lleva a cabo de acuerdo con las instrucciones del kit, en presencia o ausencia de compuesto. Brevemente, se aplica una matriz de gel a una superficie de cultivo celular, se añaden las células a la superficie cubierta por la matriz junto con factores de crecimiento, recibiendo algunas muestras un compuesto inhibidor, las células se incuban a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% durante un tiempo suficiente para que las muestras de control (sin compuesto añadido) formen estructuras tubulares (tal como durante una noche), las células se tiñen usando un colorante permeable (por ejemplo, calceína), y se visualizan las células para identificar el grado de formación de tubos. Cualquier reducción en la formación de tubos en relación a las células de control no inhibidas es indicativa de inhibición angiogénica. Basándose en las dosis ensayadas y en el correspondiente grado de inhibición de formación de tubos, se calculan los valores de CI<sub>50</sub> para la formación de tubos. Pueden medirse los valores de CI<sub>50</sub> para la viabilidad celular usando cualquier número de métodos conocidos en la técnica, tales como métodos de tinción que distinguen células vivas de muertas (por ejemplo, el colorante de viabilidad celular verde Image-iT DEAD, disponible comercialmente de Invitrogen).

Ejemplo 14: Análisis del ciclo celular

Se usó reactivo de ciclo celular Guava para teñir células después de 48 horas de cultivo y después se analizaron las células en una máquina FACS GUAVA EasyCyte. Los resultados se analizaron usando el programa informático Guava Cytosoft 5.2 y se muestran en las figuras 8 y 10.

45

Ejemplo 15: Estudios de índice de combinación

Se aplicó un análisis de mediana de efecto para determinar la sinergia, el antagonismo, o la aditividad del compuesto B cuando se combina con taxol en líneas celulares endometriales. Se determinó el índice de combinación (IC) usando la ecuación de Chou/Talalay. Se determinaron las CI<sub>50</sub> para cada compuesto individual en un ensayo CellTiter-Glo de 72 h. Para los ensayos de combinación, se usaron los fármacos a su relación equipotente (por ejemplo, a la relación de sus CI<sub>50</sub>). Se usó el programa informático CalcuSyn (de Biosoft) para el análisis del efecto de la dosis. Los resultados se muestran en la Figura 7.

50

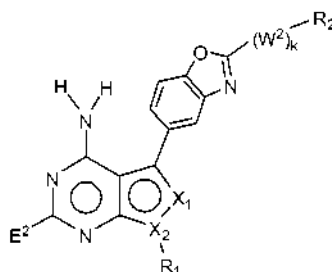
55

Aunque se han mostrado y descrito en el presente documento realizaciones preferidas de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que dichas realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones serán evidentes para los expertos en la materia sin apartarse de la invención. Debe entenderse que pueden emplearse varias alternativas a las realizaciones de la invención descrita en el presente documento en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que mediante estas queden cubiertos los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

60

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un primer agente y un inhibidor de mTOR para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto dicho primer agente seguido de la administración de dicho inhibidor de mTOR, en el que dicho primer agente es paclitaxel, en el que dicho inhibidor de mTOR es un compuesto de fórmula I-C1a:



Fórmula I-C1a

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:
- $E^2$  es -H;  
 $X_1$  y  $X_2$  sean N;
- 15  $R_1$  es -L-alquilo  $C_{1-10}$ , -L-cicloalquilo  $C_{3-8}$ , -L-alquilheterociclilo  $C_{1-10}$ , o -L-heterociclilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más  $R^3$  independientes;
- L está ausente, -(C=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)N( $R^{31}$ )-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N( $R^{31}$ )-, o -N( $R^{31}$ )-;
- $R^3$  es hidrógeno, -OH, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, arilo, heteroarilo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , o heterociclilo, en el que cada uno de dichos restos arilo o heteroarilo está sin sustituir o está sustituido independientemente con uno o más alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, -OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup>, o -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, y en el que cada uno de dichos restos alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -O-arilo, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>,
- 20  $(W^2)_k$  es -NH-, -N(H)C(O)- o -N(H)S(O)<sub>2</sub>-;
- $R^2$  es hidrógeno, halógeno, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, arilo bicíclico, arilo monocíclico sustituido, heteroarilo, alquilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alquil  $C_{1-10}$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$ -alquilo- $C_{1-10}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$ -alqueno- $C_{2-10}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$ -alquino  $C_{2-10}$ , alquil  $C_{2-10}$ -arilo monocíclico, monocicloaril-alquilo  $C_{2-10}$ , alquil  $C_{1-10}$ -bicicloarilo, bicicloaril-alquilo  $C_{1-10}$ , alquilarilo  $C_{1-10}$  sustituido, aril sustituido-alquilo  $C_{1-10}$ , alquil  $C_{1-10}$  heteroarilo, alquil  $C_{1-10}$  heterociclilo, alqueno  $C_{2-10}$ , alquino  $C_{2-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$  arilo, alqueno  $C_{2-10}$  heteroarilo, alqueno  $C_{2-10}$  heteroalquilo, alqueno  $C_{2-10}$  heterociclilo, alqueno  $C_{2-10}$  arilo, alqueno  $C_{2-10}$  heteroarilo, alqueno  $C_{2-10}$  heteroalquilo, alqueno  $C_{2-10}$  heterociclilo, alqueno  $C_{2-10}$ -cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-10}$ -cicloalqueno  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-10}$  alquilo  $C_{1-10}$ , alcoxi  $C_{1-10}$  alqueno  $C_{2-10}$ , alcoxi  $C_{1-10}$  alquino  $C_{2-10}$ , heterociclilo, heterociclil-alquilo  $C_{1-10}$ , heterociclil-alqueno  $C_{2-10}$ , heterociclil-alquino  $C_{2-10}$ , aril-alqueno  $C_{2-10}$ , aril-alquino  $C_{2-10}$ , aril-heterociclilo, heteroaril-alquilo  $C_{1-10}$ , heteroaril-alqueno  $C_{2-10}$ , heteroaril-alquino  $C_{2-10}$ , heteroaril-cicloalquilo  $C_{3-8}$ , heteroaril-heteroalquilo, o heteroaril-heterociclilo, en el que cada uno de dichos restos arilo bicíclico o heteroarilo está sin sustituir, o en el que cada uno de arilo bicíclico, resto de heteroarilo o resto de arilo monocíclico está sustituido independientemente con uno o más halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>31</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=O)R<sup>32</sup>, NR<sup>31</sup>C(=O)OR<sup>32</sup>, NR<sup>31</sup>C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, NR<sup>31</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>32</sup>, -C(=S)OR<sup>31</sup>, -C(=O)SR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)NR<sup>33</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)OR<sup>33</sup>, -NR<sup>31</sup>C(=NR<sup>32</sup>)SR<sup>33</sup>, -OC(=O)OR<sup>33</sup>, OC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -OC(=O)SR<sup>31</sup>, -SC(=O)OR<sup>31</sup>, -P(O)OR<sup>31</sup>OR<sup>32</sup>, o -SC(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, y en el que cada uno de dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, -OH, -R<sup>31</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>31</sup>, -O-arilo, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>,
- 25  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ , y  $R^{33}$ , en cada caso, son independientemente H o alquilo  $C_{1-10}$ , en el que el alquilo  $C_{1-10}$  está sin sustituir; y  $R^{34}$  y  $R^{35}$  en -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, -C(=O)NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros; en el que dicho anillo está independientemente sin sustituir o está sustituido por uno o más -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, heteroarilo, alquilo  $C_{1-6}$ , u O-arilo, y en el que dicho anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros contiene independientemente 0, 1, o 2 heteroátomos más además del nitrógeno.

55

2. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en donde:

$E^2$  es -H;

$X_1$  y  $X_2$  sean N;

5  $R_1$  es -L-alquilo  $C_{1-10}$ , -L-cicloalquilo  $C_{3-8}$ , o -L-heterociclilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más  $R^3$  independientes;

L está ausente;

$R^3$  es hidrógeno, -OH, -OR<sup>31</sup>, -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, -C(O)R<sup>31</sup>, -C(=O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, arilo, heteroarilo, alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , o heterociclilo;

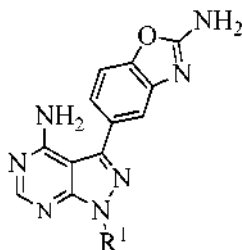
10  $-(W^2)_k$  es -NH-, -N(H)C(O)- o -N(H)S(O)<sub>2</sub>-;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-10}$  y

$R^{31}$  y  $R^{32}$ , en cada caso, son independientemente H o alquilo  $C_{1-10}$ .

3. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho inhibidor de mTOR es un compuesto de fórmula:

15

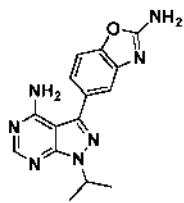


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 en el que  $R_1$  es -alquilo  $C_{1-10}$ , -cicloalquilo  $C_{3-8}$ , o heterociclilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más  $R^3$ ; y  $R^3$  es hidrógeno, -OH, -OR<sup>31</sup>, NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, o -C(O)R<sup>31</sup>.

4. La combinación para el uso de la reivindicación 3, en el que  $R_1$  es -alquilo  $C_{1-10}$ , que está sin sustituir o está sustituido con uno o más  $R^3$ ; y  $R^3$  es hidrógeno, u -OH.

25 5. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que dicho inhibidor de mTOR es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho primer agente se administra por separado a dicho sujeto antes de que se administre cualquier cantidad eficaz de dicho inhibidor de mTOR.

35 7. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho primer agente se administra dos o más veces diferentes antes de administrar dicho inhibidor de mTOR.

8. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho primer agente se administra semanalmente durante al menos dos semanas.

40 9. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho primer agente se administra una o más veces cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más días seguido de la administración de dicho inhibidor de mTOR.

45 10. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho inhibidor de mTOR se administra aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, o 48 horas después de que se haya administrado dicho primer agente.



11. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho inhibidor de mTOR se administra más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 días después de que se haya administrado dicho primer agente.
- 5 12. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho trastorno proliferativo es una afección neoplásica.
- 10 13. La combinación para el uso de la reivindicación 12, en la que dicha afección neoplásica se selecciona entre el grupo que consiste en NSCLC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer neuroendocrino, cáncer colorrectal, y cáncer de endometrio.
- 15 14. Una composición farmacéutica que comprende un primer agente y un inhibidor de mTOR como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha composición farmacéutica se formula para liberar dicho inhibidor de mTOR después de liberar dicho primer agente.
- 20 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que la composición farmacéutica se formula en una dosificación oral o en una endoprótesis que eluye fármaco.
- 25 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que el inhibidor de mTOR se formula para su liberación retardada respecto del primer agente.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto que lo necesita.
18. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 17, en la que dicha afección neoplásica se selecciona entre el grupo que consiste en NSCLC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer neuroendocrino, cáncer colorrectal, y cáncer de endometrio.