

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 402**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2011 PCT/EP2011/069632**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12062743**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 11784976 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2638043**

54 Título: **2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinolinas sustituidas con arilaminoalcohol**

30 Prioridad:

**11.11.2010 US 412502 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCOTT, WILLIAM JOHNSTON;  
PETROV, ORLIN;  
BÖMER, UIF;  
MÖWES, MANFRED y  
LIU, NINGSHU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 639 402 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

2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinolinas sustituidas con arilaminoalcohol

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinolinas sustituidas con arilaminoalcohol, (denominadas en lo sucesivo en el presente documento "compuestos de fórmula general (I)") como se describe y se define en el presente documento, a procedimientos para preparar dichos compuestos, a intermedios para la preparación de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en particular, de un trastorno hiper-proliferativo y/o angiogénesis, como un agente en solitario o junto con otros principios activos.

**Antecedentes de la invención**

15 En la última década, el concepto de desarrollar medicamentos contra el cáncer que se dirijan a las proteína cinasas diana anormalmente activas, ha dado lugar a una serie de éxitos. Además de las acciones de las proteína cinasas, las cinasas lipídicas también desempeñan un papel importante en la generación de segundos mensajeros reguladores críticos. La familia PI3K de cinasas lipídicas genera 3'-fosfoinosítidos que se unen a y activan una diversidad de dianas celulares, iniciando una amplia gama de cascadas de transducción de señales (Vanhaesebroeck y col., 2001; Toker, 2002; Pendaries y col., 2003; Downes y col., 2005). Estas cascadas finalmente inducen cambios en múltiples procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación, el tráfico de vesículas, la migración y la quimiotaxis.

20 Las PI3K se pueden dividir en tres clases distintas basándose en diferencias tanto en estructura, como en preferencia por sustratos. Mientras que los miembros de la familia de Clase II de PI3K se han visto implicados en la regulación del crecimiento tumoral (Brown & Shepherd, 2001; Traer y col., 2006), la mayor parte de la investigación se ha centrado en las enzimas de Clase I y su papel en el cáncer (Stauffer y col., 2005; Stephens y col., 2005; Vivanco & Sawyers, 2002; Workman, 2004; Chen y col., 2005; Hennessy y col., 2005; Cully y col., 2006).

25 Las PI3K de Clase I se han dividido tradicionalmente en dos subclases distintas basadas en diferencias en la composición de las subunidades proteicas. Las PI3K de Clase I<sub>A</sub> están compuestas por una subunidad catalítica p110 (p110 $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\delta$ ) heterodimerizada con un miembro de la familia de subunidades reguladoras p85. Por el contrario, la subunidad catalítica PI3K de Clase I<sub>B</sub> (p110 $\gamma$ ) se heterodimeriza con una subunidad reguladora p101 distinta (revisado por Vanhaesebroeck y Waterfield, 1999; Funaki y col., 2000; Katso y col., 2001). La región C-terminal de estas proteínas contiene un dominio catalítico que posee una homología distante con las proteína cinasas. La estructura de PI3K $\gamma$  es similar a p110 de Clase I<sub>A</sub>, pero carece del sitio de unión de p85 N-terminal (Domin y Waterfield, 1997). Aunque es similar en la estructura general, la homología entre las subunidades p110 catalíticas es de baja a moderada. La homología más alta entre las isoformas PI3K está en el bolsillo de cinasa del dominio cinasa.

35 Las isoformas PI3K de Clase I<sub>A</sub> se asocian con las tirosina cinasas receptoras activadas (RTK) (incluyendo PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-KIT, CSF-R y Met), o con proteínas adaptadoras fosforiladas con tirosina (tales como Grb2, Cbl, IRS-1 o Gab1), a través de sus subunidades reguladoras p85, dando como resultado la estimulación de la actividad de la cinasa lipídica. Se ha demostrado que la activación de la actividad de la cinasa lipídica de las isoformas p110 $\beta$  y p110 $\gamma$  se produce en respuesta a la unión a formas activadas del oncogen ras (Kodaki y col., 1994). De hecho, la actividad oncogénica de estas isoformas puede requerir la unión a ras (Kang y col., 2006). Por el contrario, las isoformas p110 $\alpha$  y p110 $\delta$  exhiben actividad oncogénica independiente de la unión a ras, a través de la activación constitutiva de Akt.

45 Las PI3K de Clase I catalizan la conversión de PI(4,5)P<sub>2</sub> [PIP<sub>2</sub>] en PI(3,4,5)P<sub>3</sub> [PIP<sub>3</sub>]. La producción de PIP<sub>3</sub> por PI3K afecta a múltiples procesos de señalización que regulan y coordinan los puntos finales biológicos de la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación y la migración celular. PIP<sub>3</sub> está unida por proteínas que contienen el dominio de homología Pleckstrin (PH), incluyendo la cinasa dependiente de fosfoinosítido, PDK1 y el producto de proto-oncogén Akt, localizando estas proteínas en regiones de transducción activa de señales y contribuyendo también directamente a su activación (Klippel y col. 1997; Fleming y col., 2000; Itoh & Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Esta co-localización de PDK1 con Akt facilita la fosforilación y activación de Akt. La fosforilación carboxi-terminal de Akt en Ser<sup>473</sup> promueve la fosforilación de Thr<sup>308</sup> en el bucle de activación de Akt (Chan & Tsichlis, 2001; Hodgkinson y col., 2002; Scheid y col., 2002; Hresko y col., 2003). Una vez activo, Akt fosforila y regula múltiples cinasas reguladoras de rutas que influyen directamente en la progresión del ciclo celular y la supervivencia celular.

55 Muchos de los efectos de la activación de Akt están mediados por su regulación negativa de las rutas que afectan a la supervivencia celular y que están comúnmente desreguladas en el cáncer. Akt promueve la supervivencia de las células tumorales mediante la regulación de los componentes de la maquinaria de la apoptosis y del ciclo celular. Akt es una de varias cinasas que fosforilan e inactivan proteínas BAD pro-apoptóticas (del Peso y col., 1997; Pastorino y col., 1999). Akt también puede promover la supervivencia celular mediante el bloqueo de la activación de la caspasa dependiente del citocromo C por fosforilación de Caspasa 9 en Ser<sup>196</sup> (Cardone y col., 1998).

60 Akt afecta a la transcripción génica en varios niveles. La fosforilación mediada por Akt de la ubiquitina ligasa MDM2 E3 en Ser<sup>166</sup> y Ser<sup>186</sup> facilita la importación nuclear de MDM2 y la formación y activación del complejo de ubiquitina ligasa. El MDM2 nuclear se dirige al supresor tumoral p53 para la degradación, un proceso que puede ser bloqueado por LY294002 (Yap y col., 2000; Ogawara y col., 2002). La regulación descendente de p53 por MDM2 afecta

negativamente a la transcripción de genes pro-apoptóticos regulados con p53 (por ejemplo, Bax, Fas, PUMA y DR5), el inhibidor del ciclo celular, p21<sup>Cip1</sup>, y el supresor de tumores PTEN (Momand y col., 2000; Hupp y col., 2000; Mayo y col., 2002; Su y col., 2003). De manera similar, la fosforilación mediada por Akt de los factores de transcripción de cabeza de horquilla FKHR, FKHL y AFX (Kops y col., 1999; Tang y col., 1999), facilita su unión a las proteínas 14-3-3 y la exportación desde el núcleo de la célula al citosol (Brunet y col., 1999). Esta inactivación funcional de la actividad de la cabeza de horquilla también afecta a la transcripción génica pro-apoptótica y pro-angiogénica, incluyendo la transcripción del ligando Fas (Ciechomska y col., 2003) Bim, un miembro de la familia de Bcl-2 pro-apoptótico (Dijkers y col., 2000), y el antagonista de angiopoyetina-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly y col., 2004). Los factores de transcripción de cabeza de horquilla regulan la expresión del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (Cdk) p27<sup>Kip1</sup>. De hecho, se ha demostrado que los inhibidores de PI3K inducen la expresión de p27<sup>Kip1</sup> dando como resultado la inhibición de Cdk1, la detención del ciclo celular y la apoptosis (Dijkers y col., 2000). También se informa que Akt fosforila p21<sup>Cip1</sup> en Thr<sup>145</sup> y p27<sup>Kip1</sup> en Thr<sup>157</sup> facilitando su asociación con las proteínas 14-3-3, dando como resultado la exportación nuclear y retención citoplásmica, evitando su inhibición de Cdk nucleares (Zhou y col., 2001; Motti y col., 2004; Sekimoto y col., 2004). Además de estos efectos, Akt fosforila IKK (Romashkova & Makarov, 1999), lo que conduce a la fosforilación y la degradación de IκB y la posterior translocación nuclear de NFκB, dando como resultado la expresión de genes de supervivencia tales como IAP y Bcl-X<sub>L</sub>.

La ruta de PI3K/Akt está vinculado a la supresión de la apoptosis a través de las cinasas MAP JNK y p38<sup>MAPK</sup> que están asociadas con la inducción de la apoptosis. Se postula que Akt suprime la señalización de JNK y p38<sup>MAPK</sup> a través de la fosforilación e inhibición de dos cinasas reguladoras JNK/p38, la cinasa reguladora de la señal de apoptosis 1 (ASK1) (Kim y col., 2001; Liao & Hung, 2003; Yuan y col., 2003), y la cinasa de linaje mixto 3 (MLK3) (Lopez-Illasaca y col., 1997; Barthwal y col., 2003; Figueroa y col., 2003). La inducción de la actividad de p38<sup>MAPK</sup> se observa en tumores tratados con agentes citotóxicos y se requiere para que estos agentes induzcan muerte celular (revisado en Olson y Hallahan, 2004). Por lo tanto, los inhibidores de la ruta de PI3K pueden promover las actividades de fármacos citotóxicos coadministrados.

Un papel adicional para la señalización de PI3K/Akt implica la regulación de la progresión del ciclo celular a través de la modulación de la actividad del glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3). La actividad de GSK3 se eleva en células quiescentes, donde fosforila ciclina D<sub>1</sub> en Ser<sup>286</sup>, dirigiéndose a la proteína para la ubiquitinación y la degradación (Diehl y col., 1998) y bloqueando la entrada en fase S. Akt inhibe la actividad de GSK3 a través de la fosforilación en Ser<sup>9</sup> (Cross y col., 1995). Esto da como resultado la elevación de los niveles de ciclina D<sub>1</sub> que promueve la progresión del ciclo celular. La inhibición de la actividad de GSK3 también afecta a la proliferación celular a través de la activación de la ruta de señalización de wnt/beta-catenina (Abbosh y Nephew, 2005; Naito y col., 2005; Wilker y col., 2005; Segrelles y col., 2006). La fosforilación mediada por Akt de GSK3 produce estabilización y localización nuclear de la proteína beta-catenina, lo que a su vez conduce a una expresión aumentada de c-myc y ciclina D1, dianas de la ruta beta-catenina/Tcf. Aunque la señalización de PI3K es utilizada por muchas de las redes de transducción de señales asociadas con oncogenes y supresores tumorales, PI3K y su actividad se han relacionado directamente con el cáncer. La sobreexpresión de las isoformas p110α y p110β se ha observado en tumores y líneas celulares de vejiga y colon, y la sobreexpresión generalmente se correlaciona con la actividad aumentada de PI3K (Bénistant y col., 2000). También se ha informado sobre la expresión de p110α en tumores ováricos y cervicales y líneas celulares tumorales, así como en carcinomas de pulmón de células escamosas. La sobreexpresión de p110α en líneas tumorales cervicales y ováricas se asocia con una actividad aumentada de PI3K (Shayesteh y col., 1999; Ma y col., 2000). Se ha observado una actividad elevada de PI3K en carcinomas colorrectales (Phillips y col., 1998) y se ha observado una mayor expresión en carcinomas de mama (Gershtein y col., 1999).

En los últimos años, se han identificado mutaciones somáticas en el gen que codifica p110α (PIK3CA) en numerosos cánceres. Los datos recogidos hasta la fecha sugieren que PIK3CA está mutada en aproximadamente el 32 % de los cánceres colorrectales (Samuels y col., 2004; Ikenoue y col., 2005), el 18-40 % de los cánceres de mama (Bachman y col., 2004; Campbell y col., 2004; Levine y col., 2005; Saal y col., 2005; Wu y col., 2005), el 27 % de los glioblastomas (Samuels y col., 2004; Hartmann y col., 2005; Gallia y col., 2006), el 25 % de los cánceres gástricos (Samuels y col., 2004; Byun y col., 2003; Li y col., 2005), el 36 % de los carcinomas hepatocelulares (Lee y col., 2005), el 4-12 % de los cánceres de ovario (Levine y col., 2005; Wang y col., 2005), el 4 % de los cánceres de pulmón (Samuels y col., 2004; Whyte & Holbeck, 2006), y hasta el 40 % de los cánceres endometriales (Oda y col., 2005). Las mutaciones de PIK3CA se han descrito también en oligodendroma, astrocitoma, meduloblastoma y tumores tiroideos (Broderick y col., 2004; Garcia-Rostan y col., 2005). Basándose en la alta frecuencia de mutación observada, PIK3CA es uno de los dos genes mutados más frecuentemente asociados con el cáncer, siendo el otro K-ras. Más del 80 % de las mutaciones de PIK3CA se agrupan en dos regiones de la proteína, el dominio helicoidal (E545K) y el dominio catalítico (H1047R). El análisis bioquímico y los estudios de expresión de proteínas han demostrado que ambas mutaciones conducen a una actividad catalítica de p110α constitutiva aumentada y son, de hecho, oncogénicas (Bader y col., 2006; Kang y col., 2005; Samuels y col., 2005; Samuels y Ericson, 2006). Recientemente, se ha notificado que los fibroblastos de embrión de ratón desactivado de PIK3CA son deficientes en la señalización corriente abajo de diversos receptores del factor de crecimiento (IGF-1, Insulina, PDGF, EGF), y son resistentes a la transformación por una diversidad de RTK oncogénicas (IGFR, EGFR de tipo silvestre y mutantes activadores somáticos de EGFR, Her2/Neu) (Zhao y col., 2006).

Los estudios funcionales de PI3K in vivo han demostrado que la regulación descendente mediada por siRNA de p110β inhibe tanto la fosforilación de Akt como el crecimiento tumoral de células HeLa en ratones sin pelo (Czauderna y col., 2003). En experimentos similares, se demostró que la regulación descendente mediada por siRNA de p110β inhibía el crecimiento de células de glioma maligno in vitro e in vivo (Pu y col., 2006). La inhibición de la función de PI3K por las subunidades reguladoras p85 negativas dominantes puede bloquear la mitogénesis y la

transformación celular (Huang y col., 1996; Rahimi y col., 1996). También se han identificado varias mutaciones somáticas en los genes que codifican las subunidades reguladoras p85 $\alpha$  y p85 $\beta$  de PI3K que dan como resultado una elevada actividad de cinasa lipídica en varias células cancerosas (Janssen y col., 1998; Jimenez y col., 1998; Philp y col., 2001; Jucker y col., 2002; Shekar y col., 2005). Los anticuerpos PI3K neutralizantes también bloquean la mitogénesis y pueden inducir la apoptosis in vitro (Roche y col., 1994; Roche y col., 1998; Benistant y col., 2000). Los estudios in vitro de prueba de principios utilizando los inhibidores de PI3K LY294002 y wortmannin, demuestran que la inhibición de la señalización de PI3K retarda el crecimiento tumoral in vivo (Powis y col., 1994; Schultz y col., 1995; Semba y col., 2002; Ihle y col., 2004).

La sobreexpresión de la actividad de PI3K de Clase I, o la estimulación de sus actividades de cinasa lipídica, se asocia con resistencia tanto a los enfoques quimioterapéuticos dirigidos (tales como imatinib y tratsuzumab) como a los citotóxicos, así como a la radioterapia (West y col., 2002; Gupta y col., 2003; Osaki y col., 2004; Nagata y col., 2004; Gottschalk y col., 2005; Kim y col., 2005). También se ha demostrado que la activación de PI3K conduce a la expresión de la proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MRP-1) en células de cáncer de próstata y la posterior inducción de resistencia a la quimioterapia (Lee y col., 2004).

La importancia de la señalización de PI3K en la tumorigénesis es subrayada por los hallazgos de que el supresor tumoral PTEN, una PI(3)P fosfatasa, está entre los genes más comúnmente inactivados en cánceres humanos (Li y col., 1997; Steck y col., 1997; Ali y col., 1999; Ishii y col., 1999). PTEN desfosforila PI(3,4,5)P<sub>3</sub> en PI(4,5)P<sub>2</sub> antagonizando de este modo la señalización dependiente de PI3K. Las células que contienen PTEN funcionalmente inactivo tienen niveles elevados de PIP<sub>3</sub>, altos niveles de actividad de la señalización de PI3K (Haas-Kogan y col., 1998; Myers y col., 1998; Taylor y col., 2000), aumento del potencial proliferativo y disminución de la sensibilidad a estímulos pro-apoptóticos (Stambolic y col., 1998). La reconstitución de un PTEN funcional suprime la señalización de PI3K (Taylor y col., 2000), inhibe el crecimiento celular y resensibiliza las células a estímulos pro-apoptóticos (Myers y col., 1998; Zhao y col., 2004). De manera similar, la restauración de la función de PTEN en tumores que carecen de PTEN funcional inhibe el crecimiento tumoral in vivo (Stahl y col., 2003; Su y col., 2003; Tanaka y Grossman, 2003) y sensibiliza las células a agentes citotóxicos (Tanaka y Grossman, 2003).

Las entradas de señalización para las PI3K de Clase I son diversas y pueden deducirse mediante análisis genéticos. Por lo tanto, la activación de AKT se alteró en los fibroblastos embrionarios murinos deficientes en p110 $\alpha$  (MEF) tras la estimulación por los ligandos de la tirosina cinasa (RTK) del receptor clásico (por ejemplo, EGF, insulina, IGF-1, y PDGF) (Zhao y col., 2006). Sin embargo, los MEF en los que p110 $\beta$  es eliminado o reemplazado por un alelo muerto de cinasa de p110 $\beta$  responden normalmente a la estimulación del factor de crecimiento a través de RTK (Jia y col., 2008). Por el contrario, la actividad catalítica de p110 $\beta$  es necesaria para la activación de AKT en respuesta a ligandos de GPCR (tales como LPA). Como tal, p110 $\alpha$  parece llevar la mayoría de la señal PI3K en la señalización clásica de RTK y es responsable del crecimiento, proliferación, supervivencia, angiogénesis y metabolismo de células tumorales, mientras que p110 $\beta$  media la señalización de GPCR de mitógenos y quimiocinas y, por lo tanto, puede regular la proliferación, el metabolismo, la inflamación y la invasión de células tumorales (Vogt y col., 2009; Jia y col., 2009).

La mutación del gen que codifica p110 $\beta$  es rara en tumores, pero se ha encontrado amplificación de PI3K $\beta$  en muchos tumores (Bénistant y col., 2000; Brugge y col., 2007). Es importante destacar que, en un modelo de tumor de próstata de ratón controlado por la deficiencia de PTEN, se demostró que la ablación de p110 $\alpha$  no tenía ningún efecto sobre la tumorigénesis (Jia y col., 2008). Además, en las líneas celulares de cáncer humano deficientes en PTEN (por ejemplo, PC-3, U87MG, y BT549) de p110 $\beta$ , pero no p110 $\alpha$ , inhibe la activación corriente abajo de AKT, la transformación celular y el crecimiento de células deficientes en PTEN y xenoinjertos tumorales (Wee y col., 2008). Estudios genéticos han sugerido que la actividad cinasa de p110 $\beta$  es esencial en la transformación celular causada por la pérdida de PTEN. Por ejemplo, la adición de una p110 $\beta$  muerta de cinasa, pero no su equivalente de tipo silvestre, alteró la formación de focos en células PC3 deficientes en PTEN agotadas para p110 $\beta$  endógeno (Wee y col., 2008). Estos estudios demuestran que las células tumorales deficientes en PTEN dependen de p110 $\beta$  y su actividad catalítica para señalización y crecimiento.

La alteración genética del gen supresor tumoral PTEN se encuentra frecuentemente en muchos cánceres (Liu y col., 2009), tal como el cáncer endometrial (43 %), CRPC (35-79 %), glioma (19 %) y melanoma (18 %). En el caso del cáncer endometrial, se confirmó una alteración genética PIK3CA y PTEN coexistente (Yuan y Cantley, 2008). Además de la mutación, se ha descubierto la amplificación de PIK3CA y la pérdida de función de PTEN por diversos mecanismos moleculares. Por ejemplo, la amplificación de PIK3CA y la pérdida de función de PTEN se encontró en el 30-50 % y el 35-60 % de los pacientes con cáncer gástrico, respectivamente, aunque la tasa de mutación de PIK3CA y PTEN se notificó como inferior al 7 % de cada uno (Byun y col., 2003; Oki y col., 2006; Li y col., 2005; Sanger Database).

Aunque un subconjunto de tipos tumorales depende únicamente de la señalización de PI3K $\alpha$ , otros tumores dependen de la señalización PI3K $\beta$  o de una combinación de señalización tanto de PI3K $\alpha$  como de PI3K $\beta$ .

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de inhibidores de PI3K  $\alpha/\beta$  equilibrados capaces de inhibir tanto las dianas PI3K alfa como beta.

El documento WO 2008/070150 (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft) se refiere a compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos o composiciones para la inhibición de fosfotidilinositol-3-cinasa (PI3K), y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de PI3K, en particular, el tratamiento de trastornos hiper-proliferativos y/o

de angiogénesis, como un agente en solitario o junto con otros principios activos. Dichos compuestos muestran una actividad aumentada (CI<sub>50</sub> inferior) frente a PI3K alfa que contra PI3k beta.

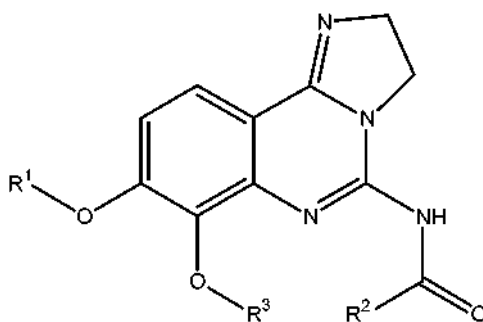
Sin embargo, el estado de la técnica descrita anteriormente no describe los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en las reivindicaciones en el presente documento, y como se denomina en lo sucesivo en el presente documento como "compuestos de la presente invención". Tampoco el estado de la técnica descrita anteriormente muestra la actividad farmacológica como se muestra por los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención.

Ahora se ha encontrado, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención, como describe y se define en el presente documento, y como se denomina en lo sucesivo en el presente documento como "compuestos de la presente invención", tienen propiedades sorprendentes y ventajosas: los compuestos de la presente invención muestran una actividad equilibrada sorprendente para la inhibición de isoformas de fosfatidilinositol-3-cinasa alfa y beta como se muestra en la sección biológica de este texto, que se muestra como la relación CI<sub>50</sub> de PI3K beta/CI<sub>50</sub> de PI3K alfa.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, solvatos, solvatos de sales, hidratos, y formas estereoisoméricas de los mismos, muestran actividad anti-proliferativa y, por lo tanto, son útiles para prevenir o tratar los trastornos asociados con la hiperproliferación: en particular, dichos compuestos de fórmula general (I) de la presente invención pueden usarse, por lo tanto, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por la ruta de PI3K, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

### 30 Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I):

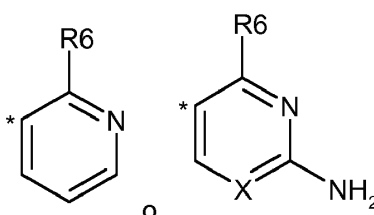


(I)

en la que:

R<sup>1</sup> representa  $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$ ;

R<sup>2</sup> representa un heteroarilo de estructura:



en la que:

X representa N o C-R<sup>6</sup>,

\* representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto de la estructura de fórmula general (I);

R<sup>3</sup> es metilo;

R<sup>4</sup> es hidroxilo;

5 R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que dicho grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> es aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

10 en la que dicho grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, con R<sup>6</sup>;

cada caso de R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo;

n es un número entero de 1 y m es un número entero de 1;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, en particular, una sal fisiológicamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

## 15 Definiciones

Los términos como se mencionan en el presente texto, tienen preferentemente los siguientes significados:

La expresión "átomo de halógeno" o "halo" se entenderá que se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

20 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

25 El término "halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, de forma idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

30 El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo lineal o ramificado, saturado, monovalente, de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero de los mismos.

35 El término "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

40 El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo alquilo lineal o ramificado saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido anteriormente, o un isómero de los mismos.

45 El término "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

50 El término "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"), se entiende que en el caso en el que dicho grupo alquenilo contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse, o conjugarse, entre sí. Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-

metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"). Dicho grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1, 1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere preferentemente a un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, mono, o bicíclico que contiene 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un anillo de perhidropentalenileno o de decalina. Dicho anillo de cicloalquilo puede contener, opcionalmente, uno o más dobles enlaces, por ejemplo, cicloalquenilo, tal como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede ser cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea saturado o insaturado.

El término "alquilenilo" se entiende que significa preferentemente una cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituido (o "agrupación") que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, es decir, un grupo -CH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido ("metileno" o "agrupación de un único miembro" o, por ejemplo -C(Me)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> ("etileno", "dimetileno", o "agrupación de dos miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> ("propileno", "trimetileno", o "agrupación de tres miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> ("butileno", "tetrametileno", o "agrupación de cuatro miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> ("pentileno", "pentametileno" o "agrupación de cinco miembros"), o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> ("hexileno", "hexametileno", o "agrupación de seis miembros"). Particularmente, dicha agrupación de alquilenilo tiene 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, más particularmente 1 o 2 átomos de carbono.

La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros", se entenderá que se refiere a un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados de entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-; siendo posible para dicho grupo heterocicloalquilo estar unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.

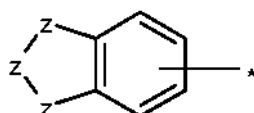
Particularmente, dicho heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros puede contener 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente (un "heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente (un "heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros"),

Particularmente, sin limitarse al mismo, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidililo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o tritanilo, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo de diazepanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzocondensado.

Dicho heterociclo puede ser bicíclico, tal como, sin limitarse al mismo, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo, un anillo de hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo, un anillo de hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, o un anillo de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, por ejemplo.

Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más dobles enlaces, tal como, sin limitarse a los mismos, un anillo de 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o puede estar benzo-condensado, tal como, sin limitarse al mismo, un anillo de dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

- 5 El término "arilo" se entenderá que se refiere preferentemente a un anillo de hidrocarburo monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono, bi o tricíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>"), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>"), por ejemplo, un grupo fenilo; o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>9</sub>"), por ejemplo, un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>10</sub>"), por ejemplo, un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C<sub>13</sub>"), por ejemplo, un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C<sub>14</sub>"), por ejemplo, un grupo antranilo. Un ejemplo particular de un grupo arilo es una de las siguientes posibles estructuras:

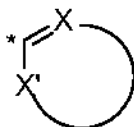


- 15 en las que z representa O, S, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y \* indica el punto de unión de dicho grupo arilo con el resto de la molécula.

- El término "heteroarilo" se entiende que se refiere preferentemente a un sistema anular monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5, 6, 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser igual o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede estar benzocondensado.

- 20

Particularmente, dicho heteroarilo es de estructura:



opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>, en los que:

- 25 \* representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto del compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

X representa N o C-R<sup>6</sup>,

X' representa O, S, NH, N-R<sup>6</sup>, N o C-R<sup>6</sup>,

- cada caso de R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, heterocicli-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 3 a 8 miembros, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sup>7</sup>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-SR<sup>7</sup>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)R<sup>7</sup>, -CN, C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), o -NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>7</sup> cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>8</sup>;
- 30 - cada caso de R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup>' puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, heterocicli-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 3 a 8 miembros, o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 35 - cada caso de R<sup>8</sup> es independientemente un átomo de halógeno, o nitro, hidroxilo, ciano, formilo, aceto, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, heterocicli-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 40

Más particularmente, dicho heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, etc., y derivados benzo de los mismos, tal como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y derivados benzo de los mismos, tal como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y derivados benzo de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, u oxepinilo, etc.

- 45

En general, y a menos que se mencione de otro modo, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto,

- 50



para algunos ejemplos no restrictivos ilustrativos, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

5 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se entenderá que se refiere a un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se interpretará como cualquier sub-intervalo comprendiendo en el mismo, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en el caso de "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluso más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

10 De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", se entenderá que se refiere a un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se interpretará como cualquier sub-intervalo comprendiendo en el mismo, por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, particularmente C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

15 Además, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", se entenderá que se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se interpretará como cualquier sub-intervalo comprendiendo en el mismo, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>; particularmente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

20 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se exceda, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

25 El término "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

El sustituyente del sistema anular se refiere a un sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema anular.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "una o más veces", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que se refiere a "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces".

35 Cuando se usa en el presente documento la forma en plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que se refiere también a un único compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

40 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un centro asimétrico individual, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida en torno a un determinado enlace, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

45 Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en cualquiera de las formas cis o trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

50 Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados, o racémicos, o mezclas diastereoméricas de los compuestos de la presente invención se incluyen también dentro del ámbito de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales pueden realizarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica

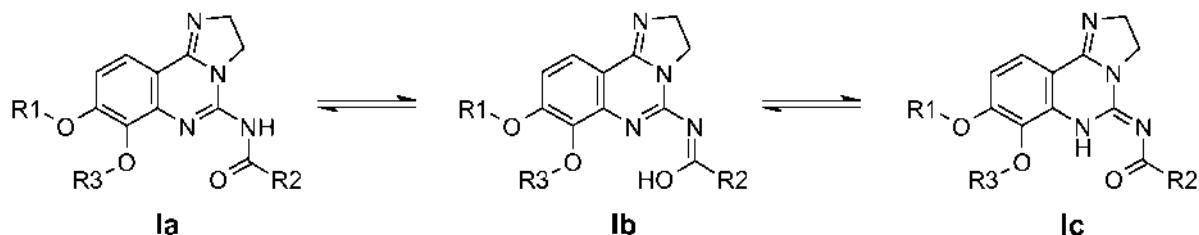
55 Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar

en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccional. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan entonces de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivación convencional, escogida de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas se fabrican por Diacel, *por ejemplo*, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todas seleccionables de forma habitual. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivación son también útiles. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención se pueden obtener igualmente mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

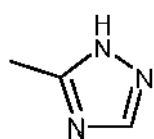
Para limitar diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Normas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención se puede lograr por cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

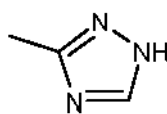
Los tautómeros, a veces denominados como tautómeros de desplazamiento de protón, son dos o más compuestos que están relacionados por la migración de un átomo de hidrógeno acompañado por el cambio de uno o más enlaces sencillos y uno o más dobles enlaces adyacentes. Los compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas tautoméricas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I puede existir en la forma tautomérica **la**, la forma tautomérica **lb**, o la forma tautomérica **lc**, o pueden existir en forma de una mezcla de cualquiera de estas formas. Se pretende que todas estas formas tautoméricas estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.



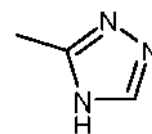
Además, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1 H, un tautómero 2H, o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1 H, 2H y 4H, *a saber*:



**tautómero 1 H**



**tautómero 2H**



**tautómero 4H.**

La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen como que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos los N-óxidos posibles.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se desvelan en el presente documento, tales como hidratos, solvatos, sales, en particular, sales farmacéuticamente aceptables, y coprecipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo, un hidrato, hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta, *etc.* son posibles solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo, en forma de una base

libre, o en forma de un ácido libre, o en forma de un zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, usada habitualmente en farmacia.

5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a un sal de adición de ácidos relativamente no tóxica, inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase, S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

10 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la presente invención que lleve un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico, o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinnámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, 15 dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinedisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, alginico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiocianico, por ejemplo.

20 Además, otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal sódica o potásica, sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiazina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno 25 básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo, y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

30 Los expertos en la técnica reconocerán adicionalmente que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de varios procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada a través de una diversidad de procedimientos conocidos.

35 La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

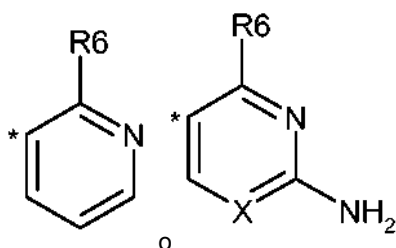
40 Como se usa en el presente documento, la expresión "éster hidrolizable in vivo" se entiende que significa un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres bencílicos, alcóximetil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ésteres, por ejemplo, metoximetilo, alcanoiloximetil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ésteres, por ejemplo, pivaloiloximetilo, ftalidil ésteres, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carboniloxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ésteres, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxoleno-2-onilmetil ésteres, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxoleno-2-onilmetilo; y alcóxicarboniloxietil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ésteres, por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo, y 45 pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

50 Un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis in vivo del éster, se degradan para dar el grupo hidroxilo precursor. Los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximatoxi y 2, 2-dimetilpropioniloximatoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable in vivo para hidroxilo incluyen alcanoil, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

Además, la presente invención describe todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

55 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

R<sup>1</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHR<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>5i</sup>);  
R<sup>2</sup> representa un heteroarilo de estructura:



en las que:

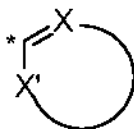
X representa N o C-R<sup>6</sup>,

\* representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto de la estructura de fórmula general (I);

- 5 R<sup>3</sup> es metilo;  
 R<sup>4</sup> es hidroxilo;  
 R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>5'</sup> es aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 en la que dicho grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma  
 10 diferente, con R<sup>6</sup>;  
 cada caso de R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo;  
 n es un número entero de 1 y m es un número entero de 1;  
 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, en particular,  
 una sal fisiológicamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

- 15 En un aspecto adicional,  
 R<sup>1</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHR<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>5'</sup>);

En un aspecto de realización más, se describen en el presente documento compuestos de fórmula (I),  
 en la que R<sup>2</sup> representa un heteroarilo de estructura:



- 20 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>, en las que:

\* representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto de la estructura de fórmula general (I);

X representa N o C-R<sup>6</sup>,

X' representa O, S, NH, N-R<sup>6</sup>, N o C-R<sup>6</sup>,

con la condición de que cuando X y X' sean ambos C-R<sup>6</sup>, entonces un C-R<sup>6</sup> sea C-H;

- 25 En un aspecto adicional,  
 R<sup>3</sup> es metilo;

En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de  
 fórmula (I), en la que  
 R<sup>4</sup> es hidroxilo;

- 30 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de  
 fórmula (I), en la que  
 R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que dicho grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de  
 forma diferente, con R<sup>6</sup>;

- 35 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de  
 fórmula (I), en la que  
 R<sup>5'</sup> es aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 en la que dicho grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma diferente,  
 con R<sup>6</sup>;

- 40 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de  
 fórmula (I), en la que  
 cada caso de R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de  
 halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-

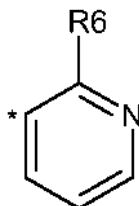
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 3 a 8 miembros, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sup>7</sup>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-SR<sup>7</sup>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7'</sup>), -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)R<sup>7</sup>, -CN, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7'</sup>), -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7'</sup>), o -NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>8</sup>;

- 5 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que cada caso de R<sup>7</sup> y R<sup>7'</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de 3 a 8 miembros, o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 10 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que cada caso de R<sup>8</sup> es independientemente un átomo de halógeno, o nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 15 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que n es un número entero de 1 y m es un número entero de 1;

- 20 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> representa un heteroarilo de estructura:



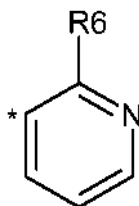
- 25 en la que:  
 • representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto de la estructura de fórmula general (I);

- 30 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que dicho grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, con R<sup>6</sup>;

- 35 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>51</sup> es aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que dicho grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, con R<sup>6</sup>;

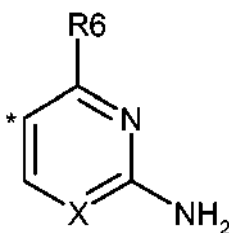
- 40 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que cada caso de R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo;

- 40 En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> representa un heteroarilo de estructura:



- en la que:  
 • representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto de la estructura de fórmula general (I);

En una realización más de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa un heteroarilo de estructura:



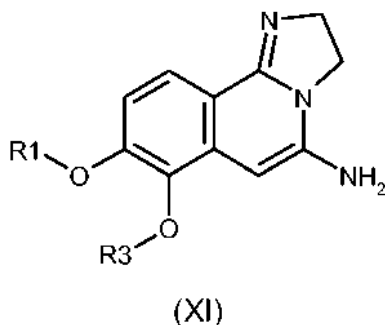
- 5 en la que:  
\* representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto de la estructura de fórmula general (I), y Z representa N o C- $R^6$ ;

Debe apreciarse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación en cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*.

- 10 En un aspecto adicional, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en la sección de Ejemplo de este documento, *a continuación*.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención incluye un procedimiento para preparar compuestos de la presente invención, comprendiendo el procedimiento las etapas que se describen en el presente documento.

- 15 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención incluye compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), particularmente en el procedimiento descrito en el presente documento. En particular, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (XI):



en la que R1 y R3 son como se han definido anteriormente para la fórmula general (I).

- 20 De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención incluye el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (XI), *anteriormente*, para la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I), *anteriormente*.

## EXPERIMENTAL

### Procedimientos preparativos generales

- 25 El proceso particular a utilizar en la preparación de los compuestos utilizados en esta realización de la invención depende del compuesto específico deseado. Dichos factores como la selección de los sustituyentes específicos desempeñan una función en la ruta a seguir en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Estos factores se reconocen fácilmente por un experto en la técnica.

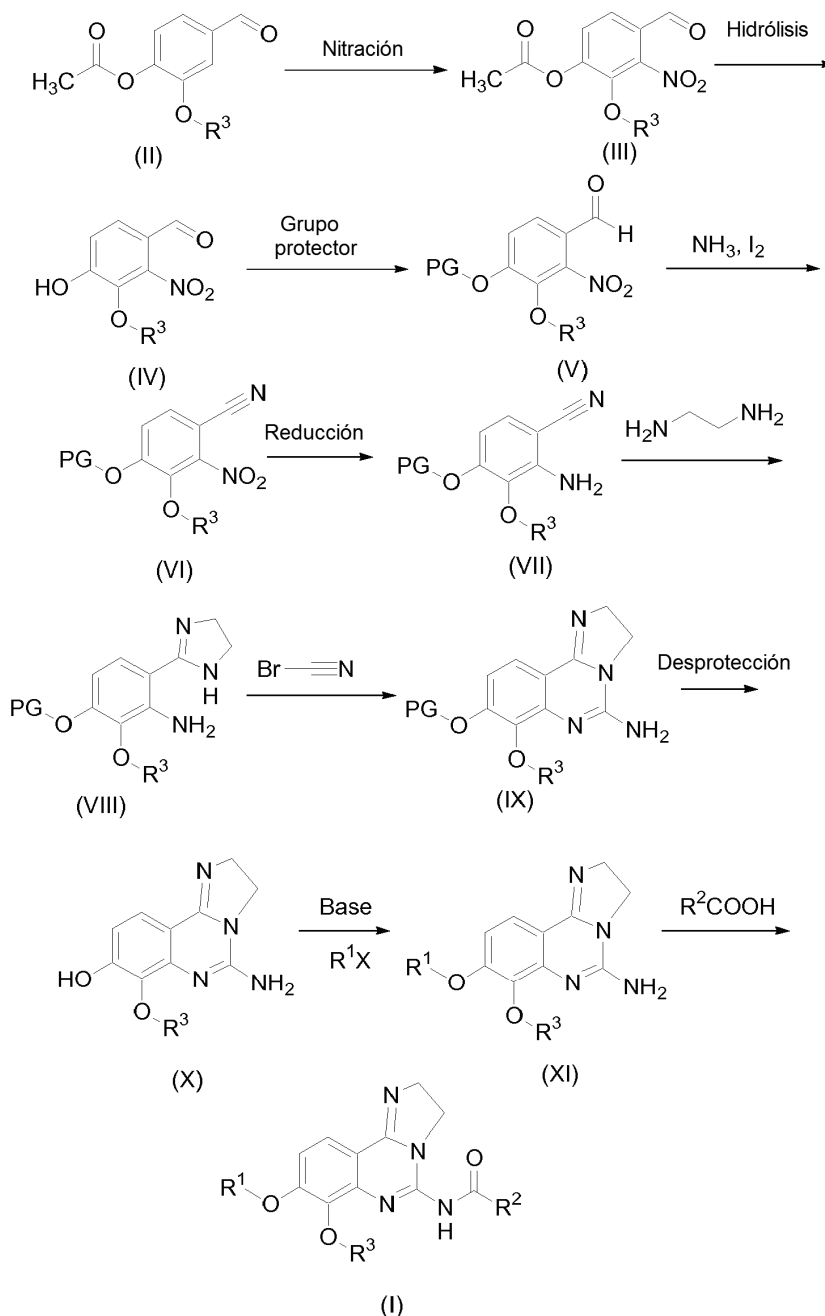
- 30 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos. Sin embargo, se presentan los siguientes procedimientos preparativos generales para ayudar al lector a sintetizar los compuestos de la presente invención, con ejemplos particulares más detallados que se presentan a continuación en la sección experimental que describe los ejemplos de trabajo.

- 35 Los compuestos de la invención pueden elaborarse de acuerdo con procedimientos químicos convencionales, y/o como se analiza a continuación, a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o pueden producirse de acuerdo con procedimientos químicos rutinarios convencionales. Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos se dan a continuación, y la preparación de compuestos representativos se ilustra específicamente en los ejemplos.

Las transformaciones sintéticas que pueden emplearse en la síntesis de compuestos de la presente invención y en la síntesis de intermedios implicados en la síntesis de compuestos de la presente invención son conocidas por, o son accesibles para un experto en la técnica. Las colecciones de transformaciones sintéticas pueden encontrarse en compilaciones, tales como:

- 5 J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed.; John Wiley: Nueva York (1992) R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed.; Wiley-VCH: Nueva York (1999)
- F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2ª ed.; Plenum Press: Nueva York (1984)
- T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; John Wiley: Nueva York (1999)
- 10 L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2ª ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)
- L.A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York (1994)
- A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1995)
- 15 G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1982)
- B. M. Trost; I. Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1991)
- A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1984)
- 20 A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1996)
- C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1990).
- Además, las revisiones recurrentes de la metodología sintética y los temas relacionados incluyen *Organic Reactions*; John Wiley: Nueva York; *Organic Syntheses*; John Wiley: Nueva York; *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York; *The Total Synthesis of Natural Products*; John Wiley: Nueva York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; John Wiley: Nueva York; *Annual Reports in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego CA; and *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Thieme: Stuttgart, Alemania. Además, las bases de datos de transformaciones sintéticas incluyen *Resúmenes químicos*, que pueden buscarse usando CAS OnLine o SciFinder, *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein), que puede buscarse usando SpotFire, y REACCS.
- 30 A continuación, "PG" se refiere a un grupo protector adecuado, bien conocido por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; John Wiley: Nueva York (1999).

## Esquema de reacción 1

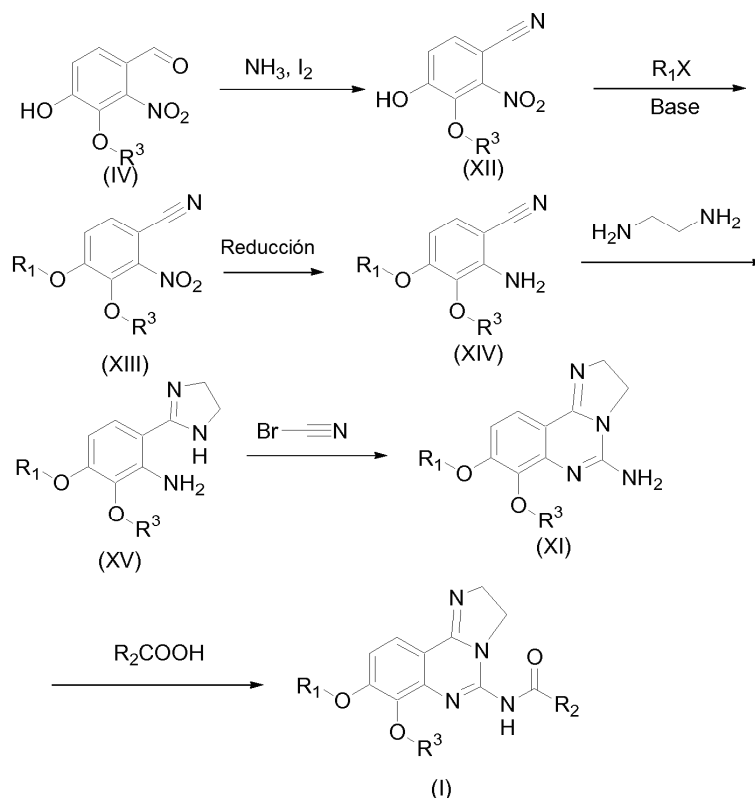


En el Esquema de Reacción 1, puede convertirse acetato de vanilina en el intermedio (IN) a través de condiciones de nitración tal como ácido nítrico fumante puro o ácido nítrico en presencia de otro ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico. Se espera la hidrólisis del acetato en el intermedio (III) en presencia de bases tales como hidróxido sódico, hidróxido de litio, o hidróxido potásico en un disolvente prótico tal como metanol. La protección del intermedio (IV) para generar compuestos de Fórmula (V) (PG = grupo protector, ya conocido por el experto en la técnica) puede realizarse por procedimientos estándar (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1999). La conversión de compuestos de fórmula (V) en los de fórmula (VI) puede conseguirse usando amoníaco en presencia de yodo en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano. La reducción del grupo nitro en la fórmula (VI) puede realizarse usando hierro en ácido acético o gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel adecuado. La conversión de compuestos de fórmula (VII) en la imidazolina de fórmula (VIII) se realiza mejor usando etilendiamina en presencia de un catalizador tal como azufre elemental con calentamiento. La ciclación de compuestos de fórmula (VIII) en los de fórmula (IX) se realiza usando bromuro de cianógeno en presencia de una amina base tal como trietilamina, diisopropilamina, o piridina en un disolvente halogenado, tal como DCM o dicloroetano. La retirada del grupo protector en la fórmula (IX) dependerá del grupo seleccionado y puede realizarse por procedimientos estándar (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1999). La alquilación del fenol en la fórmula (X) puede conseguirse



5 usando una base tal como carbonato de cesio, hidruro sódico, o t-butoxido potásico en un disolvente aprótico polar tal como DMF o DMSO con la introducción de una cadena lateral que lleva un grupo saliente apropiado, tal como un haluro, o un grupo sulfonato, para proporcionar compuestos de fórmula (XI). Por último, las amidas de fórmula (I) pueden formarse usando ésteres activados, tales como cloruros y anhídridos de ácido, o como alternativa, formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados, tales como PYBOP, DCC, o EDCI en disolventes apróticos polares.

Esquema de reacción 2

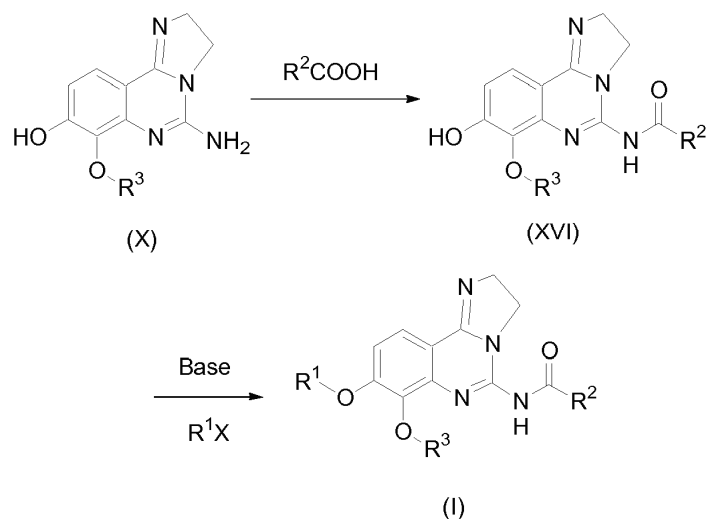


10 En el Esquema de Reacción 2, un compuesto de fórmula (IV), preparado como se ha descrito anteriormente, puede convertirse en una estructura de fórmula (XII) usando amoníaco en presencia de yodo en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano. La alquilación del fenol en la fórmula (XII) puede conseguirse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

15

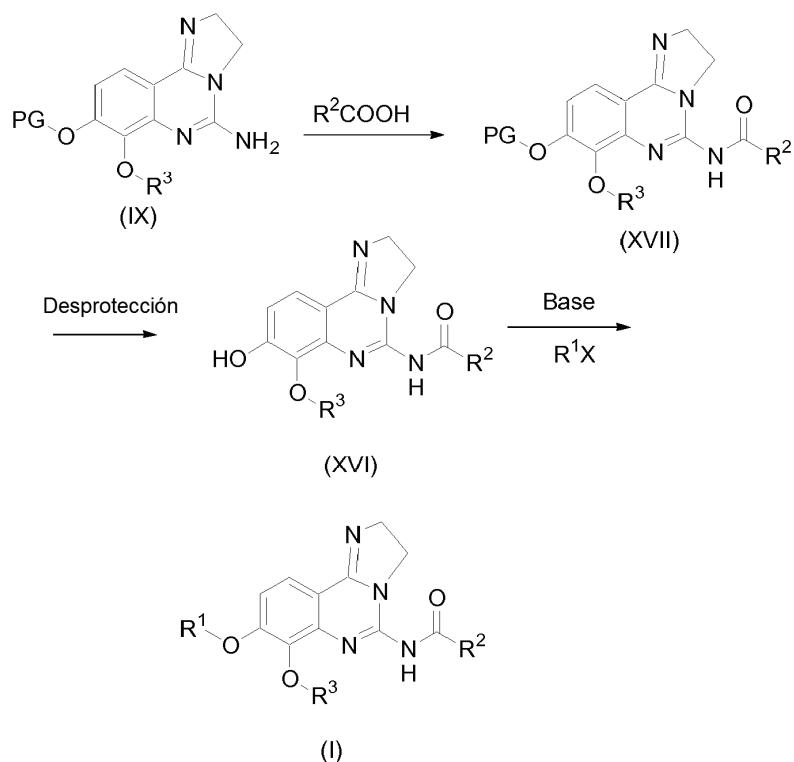
20

Esquema de reacción 3



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

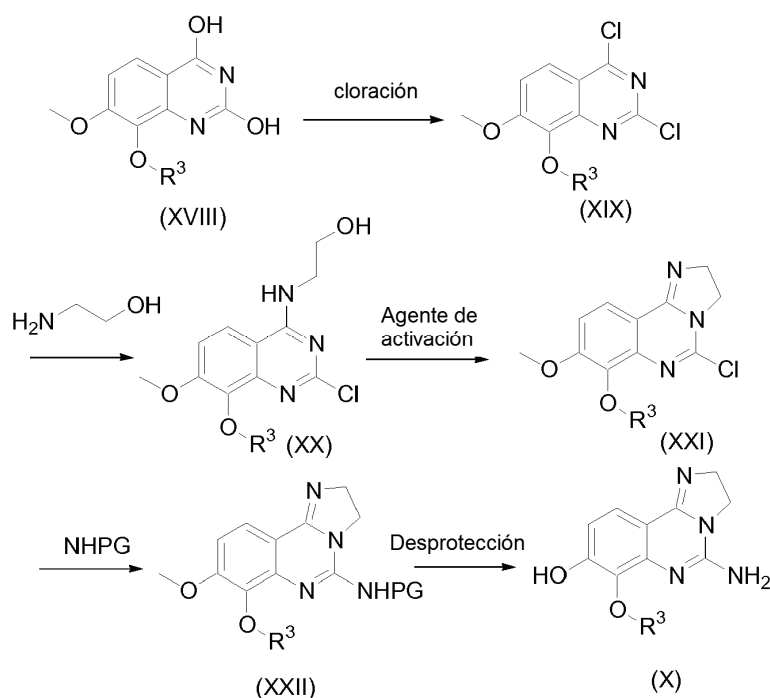
Esquema de reacción 4



- 10 En el Esquema de Reacción 4, un compuesto de fórmula (IX), preparado como se ha descrito anteriormente, puede convertirse en la amida (XVII) usando ésteres activados, tales como cloruros y anhídridos de ácido, o como

- 5 alternativa, formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados, tales como PYBOP, DCC, o EDCI en disolventes apróticos polares. La retirada del grupo protector en la fórmula (XVII) dependerá del grupo seleccionado y puede realizarse por procedimientos estándar (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1999). La alquilación del fenol en la fórmula (XVI) puede conseguirse usando una base tal como carbonato de cesio, hidruro sódico, o t-butoxido potásico en un disolvente aprótico polar tal como DMF o DMSO con la introducción de una cadena lateral que lleva un grupo saliente apropiado, tal como un haluro, o un grupo sulfonato.

Esquema de reacción 5



- 10 En el Esquema de Reacción 5, un compuesto de fórmula XVIII puede convertirse en el compuesto bis cloruro de fórmula XIX usando agentes de cloración tales como POCl<sub>3</sub> o COCl<sub>2</sub> en disolventes apróticos. El cloruro obtenido de este modo puede convertirse en imidazolinas de fórmula XXI a través de reacción con cantidades apropiadas de etanolamina o un sustituto adecuadamente protegido, seguido de la activación con un agente de activación adecuado, tal como cloruro de sulfonilo, PPh<sub>3</sub>, o un agente de halogenación, tal como SOCl<sub>2</sub>. El cloruro XXI puede convertirse en la amina XXII a través del uso de cualquier fuente de amina nucleófila tal como amoniaco, ftalimida, o aminas protegidas, tal como bencil amina en un disolvente polar tal como DMF o DMSO. La formación del fenol representado en la fórmula X puede realizarse a través de desprotección del éter metílico usando cualquiera de las condiciones descritas en la bibliografía (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1999).

- 20 Para que la presente invención pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son únicamente para fines de ilustración, y no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la invención de modo alguno.

### Abreviaturas y acrónimos

- 25 Una lista completa de las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica aparece en The ACS Style Guide (tercera edición) o las Guidelines for Authors for the *Journal of Organic Chemistry*. Las abreviaturas contenidas en dichas listas, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67<sup>a</sup> Ed., 1986-87. Más específicamente, cuando se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de toda la presente divulgación, tienen los siguientes significados:

acac	acetato de acetilo
Ac <sub>2</sub> O	anhidrido acético
AcO (o OAc)	acetato
anh.	anhidro
ac.	acuoso
Ar	arilo

atm	atmósfera
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
p.e.	punto de ebullición
s a	singlete ancho
Bz	benzoilo
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -butanol
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido potásico
C	Celsius
calc.	calculado
CAN	nitrato de cerio y amonio
Cbz	carbobenciloxi
CDI	carbonil diimidazol
CD <sub>3</sub> OD	metanol-d <sub>4</sub>
Celite®	agente filtrante de tierra de diatomeas, Celite® Corp.
EM-IQ	espectroscopía de masas por ionización química
RMN <sup>13</sup> C	resonancia magnética nuclear de protón de carbono 13
m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
desc.	descomposición
DIA	diisopropilamina
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
<i>E</i>	contrarios (configuración)
EDCI o	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDCI · HCl	clorhidrato
e.e.	exceso enantiomérico:
EI	impacto electrónico
ELSD	detector evaporativo de dispersión de luz
equiv.	equivalente
EM-EN	espectroscopía de masas por electronebulización
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol (100 %)
EtSH	etanotiol
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
CG	cromatografía de gases
CG-EM	cromatografía de gases-espectroscopía de masas
h	hora, horas
hex	hexanos, o hexano
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
HMPA	hexametilfosforamida
HMPT	triamida hexametilfosfórica
HOBT	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento

insol.	insoluble
IPA	isopropilamina
<i>i</i> PrOH	isopropilalcohol
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (espectroscopía de RMN)
l	litro
LAH	hidruro de litio y aluminio
CL	cromatografía líquida
CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas;
LDA	diisopropilamida de litio
M	mol l <sup>-1</sup> (molar)
m	multiplete
m	meta
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahertzio
min	minuto, minutos
μl	microlitro
ml	mililitro
μM	micromolar
mol	mol
p.f.	punto de fusión
EM	espectro de masas, espectrometría de masas
Ms	metanosulfonilo
<i>m/z</i>	relación masa-carga
N	equiv l <sup>-1</sup> (normal)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
nM	nanomolar
NMM	4-metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
<i>o</i>	orto
obs.	observado
<i>p</i>	para
pág.	página
págs.	páginas
PdCl <sub>2</sub> dppf	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio
pH	logaritmo negativo de concentración iónica de hidrógeno
Ph	fenilo
pK	logaritmo negativo de la constante de equilibrio
pK <sub>a</sub>	logaritmo negativo de la constante de equilibrio para asociación
PPA	poli(ácido fosfórico)
PS-DIEA	diisopropiletilamina unida a poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
c	cuadruplete
<i>rac</i>	racémico
<i>R</i>	derecho (configuracional)
rel	se refiere a un compuesto en el que un centro quiral no está definido, estando dicho centro quiral en presencia de uno o más centros quirales que se definen
F <sub>r</sub>	factor de retardo (TLC)
TR	tiempo de retención (HPLC)
ta	temperatura ambiente
s	singlete
S	izquierdo (configuracional)
t	triplete
TBDMS, TBP	terc-butildimetilsililo
TBDPS, TPS	terc-butildifenilsililo
TEA	triethylamina

THF	tetrahidrofurano
Tf	trifluorometanosulfonilo (triflilo)
TFA	ácido trifluoroacético
TFFH	Hexafluorofosfato de fluoro- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilformamidinio
TLC	cromatografía de capa fina
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo
v/v	relación volumen-volumen
p/v	relación peso-volumen
p/p	relación peso-peso
Z	juntos (configuración)

DESCRIPCIONES EXPERIMENTALES ESPECÍFICAS

**Condiciones de HPLC-MS analítica:**

Los datos de HPLC-MS en las posteriores descripciones experimentales específicas se refieren a las siguientes condiciones:

<b>Sistema:</b>	UPLC-MS Waters Acquity: gestor de disolvente binario, gestor/organizador de muestras, gestor de columnas, PDA, ELSD, SQD 3001 o ZQ4000
<b>Sistema:</b>	UPLC-MS Waters Acquity: gestor de disolvente binario, gestor/organizador de muestras, PDA, ELSD,
<b>Columna:</b>	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
<b>Disolvente:</b>	A1 = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % A2 = H <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 % B1 = Acetonitrilo
<b>Gradiente:</b>	0-1,6 min al 1-99 % de B, 1,6-2,0 min al 99 % de B
<b>Flujo:</b>	0,8 ml/min
<b>Temperatura:</b>	60 °C
<b>Inyección:</b>	2,0 µl
<b>Detección:</b>	intervalo de exploración DAD 210-400 nm

5 **Procedimiento 1:** 99 % de ácido fórmico acuoso al 0,1 %: CH<sub>3</sub>CN al 1 % con respecto al 1 % de ácido fórmico acuoso al 0,1 %: CH<sub>3</sub>CN al 99 % durante 1,6 min; 1 % de ácido fórmico acuoso al 0,1 %: CH<sub>3</sub>CN al 99 % durante 1,6 min, durante 0,4 min.

10 **Procedimiento 2:** 99 % de amoniaco acuoso acuoso al 0,2 %: CH<sub>3</sub>CN al 1 % con respecto al 1 % de amoniaco acuoso al 0,1 %: CH<sub>3</sub>CN al 99 % durante 1,6 min; 1 % de amoniaco acuoso acuoso al 0,1 %: CH<sub>3</sub>CN al 99 % durante 1,6 min, durante 0,4 min.

A menos que se indique otra cosa, el análisis por HPLC analítica utilizó el Procedimiento 2.

**Condiciones de HPLC preparativa:**

A menos que se indique otra cosa, La "purificación por HPLC preparativa" en las posteriores descripciones experimentales específicas se refiere a las siguientes condiciones:

## ES 2 639 402 T3

### Analítica:

<b>Sistema:</b>	UPLC-MS Waters Acquity: gestor de disolvente binario, gestor/organizador de muestras, Gestor de columnas, PDA, ELSD, SQD 3001
<b>Columna:</b>	Aquity BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
<b>Disolvente:</b>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<b>Gradiente:</b>	0-1,6 min al 1-99 % de B, 1,6-2,0 min al 99 % de B
<b>Flujo:</b>	0,8 ml/min
<b>Temperatura:</b>	60 °C
<b>Sistema:</b>	UPLC-MS Waters Acquity: gestor de disolvente binario, gestor/organizador de muestras, Gestor de columnas, PDA, ELSD, SQD 3001
<b>Inyección:</b>	2,0 µl
<b>Detección:</b>	Intervalo de exploración DAD 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z ELSD

### Preparación:

<b>Sistema:</b>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<b>Columna:</b>	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
<b>Disolvente:</b>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<b>Gradiente:</b>	0-1 min al 1 % de B, 1-8 min al 1-99 % de B, 8-10 min al 99 % de B
<b>Flujo:</b>	50 ml/min
<b>Temperatura:</b>	TA
<b>Solución:</b>	Máx. 250 mg/2,5 ml de DMSO o DMF
<b>Inyección:</b>	1 x 2,5 ml
<b>Detección:</b>	intervalo de exploración DAD 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

### Condiciones de HPLC quiral:

5 Los datos de HPLC quiral en las posteriores descripciones experimentales específicas se refieren a las siguientes condiciones:

### Analítica:

<b>Sistema:</b>	Dionex: Bomba 680, ASI 100, Waters: Detector UV 2487
<b>Columna:</b>	Chiralpak IC 5 µm 150 x 4,6 mm
<b>Disolvente:</b>	80:20 de Hexano/Etanol + Dietilamina al 0,1 %
<b>Flujo:</b>	1,0 ml/min
<b>Temperatura:</b>	25 °C

(continuación)

<b>Solución:</b>	1,0 mg/ml de 1:1 de EtOH/MeOH
<b>Inyección:</b>	5,0 µl
<b>Detección:</b>	UV 280 nm

*Preparación:*

<b>Sistema:</b>	Agilent: Prep 1200, 2 x bomba prep., DLA, MWD, FC Prep., ESA: Corona
<b>Columna:</b>	Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm
<b>Disolvente:</b>	80:20 de Hexano/Etanol + Dietilamina al 0,1 %
<b>Flujo:</b>	40 ml/min
<b>Temperatura:</b>	TA
<b>Solución:</b>	660 mg/5,6 ml de EtOH
<b>Inyección:</b>	8 x 0,7 ml
<b>Detección:</b>	UV 280 nm

**MPLC preparativa:**

5 La cromatografía líquida de rendimiento medio preparativa (MPLC) se realizó mediante técnicas de "cromatografía ultrarrápida" sobre gel de sílice estándares (por ejemplo, Still y col., 1978), o usando cartuchos de gel de sílice y dispositivos tales como los sistemas Flashmaster o Biotage Flash.

10 A menos que se indique otra cosa, las purificaciones por MPLC se realizaron usando un cromatógrafo Flash Master II equipado con una columna de fase inversa Isolute Flash NH<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de disolvente mixto (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 % durante 3 min, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 90 %: MeOH al 10 % durante 12 minutos; gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 80 %: MeOH al 20 % durante 20 min; gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 70 %: MeOH al 30 % durante 10 min; y gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 50 %: MeOH al 50 % durante 15 min) al caudal recomendado para el tamaño de columna (es decir, columna de 5 g, 10 ml/min.; columna de 50 g, 30 ml/min). El eluyente se controló con un detector UV a 254 nm.

**Determinación de las condiciones de rotación óptica:**

15 Las rotaciones ópticas se midieron en DMSO, a una longitud de onda de 589 nm, 20 °C, concentración 1,0000 g/100 ml, tiempo de integración 10 s, espesor de la película 100,00 mm.

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

**RMN**

20 Los espectros de RMN se adquirieron para cada compuesto y eran consistentes con las estructuras mostradas. La espectroscopia de RMN unidimensional de rutina se realizó en espectrómetros Varian® Mercury-plus de 300 o 400 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se hizo referencia a las señales de disolvente apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1,93 ppm para CD<sub>3</sub>CN, 3,30 ppm para CD<sub>3</sub>OD, 5,32 ppm para CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 7,26 ppm para CDCl<sub>3</sub> para espectros de <sup>1</sup>H.

25 Los rendimientos porcentuales indicados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la menor cantidad molar. Los líquidos y soluciones sensibles al aire y a la humedad se transfirieron a través de una jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de tapones de caucho. Se usaron reactivos de calidad comercial y disolventes sin purificación adicional. La expresión "concentrado a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotativo Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se reportan sin corregir en grados Celsius (°C).

30 La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó sobre placas de gel de sílice 60 A F-254 de 250 µm reforzadas con vidrio pre-recubiertas.

35 Las reacciones que emplean irradiación por microondas se realizaron con un horno microondas Biotage Initiator® opcionalmente equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción indicados que emplean calentamiento por microondas se entienden como tiempos de reacción fijos después de alcanzar la temperatura de reacción indicada.



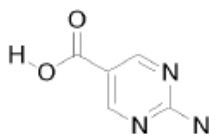
Los rendimientos porcentuales indicados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la menor cantidad molar. Los líquidos y soluciones sensibles al aire y a la humedad se transfirieron a través de una jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de tapones de caucho. Se usaron reactivos de calidad comercial y disolventes sin purificación adicional. La expresión "concentrado al vacío" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a una presión mínima de aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se reportan sin corregir en grados Celsius (° C).

Los nombres de los compuestos se generaron usando ACD/Name Batch versión 12.01. En algunos casos se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles.

### **Síntesis de intermedios**

#### 10 **Intermedio A**

Preparación de ácido 2-aminopirimidina-5-carboxílico



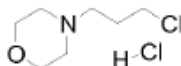
15 Se preparó (1Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico como se describe por Zhichkin (Zhichkin y col., 2002).

Se diluyó (1Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico (1,37 g, 7,8 mmol) en DMF (12 ml), y se añadió clorhidrato de guanidina (640 mg, 6,7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h, después se enfrió a ta y se diluyó con agua. Precipitó 2-aminopirimidina-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro, que se aisló por filtración al vacío (510 mg, 50 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,67 (s, 2H), 7,56 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H).

20 Se diluyó 2-aminopirimidina-5-carboxilato de metilo (300 mg, 2,0 mmol) en metanol (5 ml) que contenía unas gotas de agua. Se añadió hidróxido de litio (122 mg, 5,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó en agua y se ajustó a pH 4 con HCl 1 M. Precipitó ácido 2-aminopirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco, que se aisló por filtración al vacío (244 mg, 90 %):  
25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,73 (1 H, s a), 8,63 (2H, s), 7,44 (2H, s a).

### **Intermedio B**

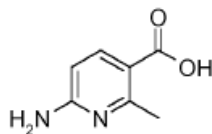
**Preparación de clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina**



30 A una solución de 1-bromo-3-cloropropano (45 g, 0,29 mol) en tolueno (100 ml) se le añadió morfolina (38 g, 0,44 mol). La solución se agitó a 84 °C durante 3 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado. Después de enfriar a ta, el precipitado se aisló por filtración al vacío, se lavó con éter, y el sólido se desechó. Las aguas madre se acidificaron con HCl (4 M en dioxano, 72 ml, 0,29 mol), lo que causó que el producto deseado precipitara en forma de una sal HCl. El disolvente se retiró a presión reducida, y el sólido resultante se secó, proporcionando el compuesto del título (53 g, 90 %):  
35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,45 (1H, s a), 3,94-3,77 (4H, m), 3,74 (2H, t), 3,39 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,03 (2H, m), 2,21 (2H, m).

### **Intermedio B**

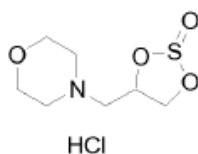
40 **Preparación de ácido 6-amino-2-metilnicotínico**



- 5 Una suspensión de 6-amino-2-milnicotinonitrilo (1,0 g, 7,5 mmol) en una solución acuosa de KOH (20 %, 12 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 días. Después de este tiempo, se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl concentrado, se filtró y se secó, dando el producto deseado que se usó sin purificación adicional (1,1 g, 96 %).

### Intermedio C

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

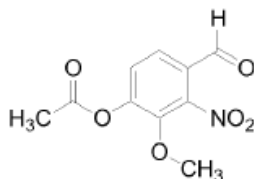


- 10 Se disolvió 3-morfolin-4-ilpropano-1,2-diol (2,1 g, 9,07 mmol) en DCM (15 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución enfriada se trató con cloruro de tionilo (1,81 ml, 24,8 mmol) y después se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando un sólido (2,5 g, 97 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,4 (1 H, s a), 5,64-5,55 (1 H, m) 4,82 (1 H, dd), 4,50 (1 H, dd), 4,02-3,71 (4H, m), 3,55-3,33(4H, m), 3,26-3,06 (2H, s a).

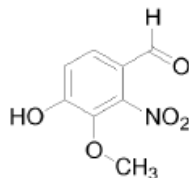
### 15 Intermedio D

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

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

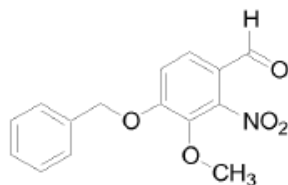


- 20 Se enfrió ácido nítrico fumante (2200 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, momento en el que se añadió en porciones acetato de vainilina (528 g, 2,7 mol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después de 2 h, la mezcla resultante se vertió sobre hielo con agitación. La suspensión se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se secaron al aire. Después de 2 días, los sólidos se calentaron en DCM (3000 ml) hasta su completa disolución. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se añadieron gota a gota hexanos (3000 ml). Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos (500 ml) y se secaron al aire, dando acetato de 4-formil-2-metoxi-3-nitrofenilo (269 g, 41 %): RMN <sup>1</sup>H, (DMSO-d<sub>6</sub>) □ δ: 9,90 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 3,87 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

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

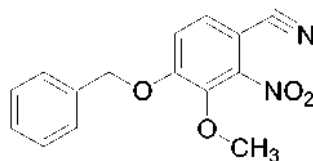
5 Una mezcla de 438 g de acetato de 4-formil-2-metoxi-3-nitrofenilo (1,8 mol) y carbonato potásico (506 g, 3,7 mol) en MeOH (4000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite viscoso. Éste se disolvió en agua, se acidificó usando una solución de HCl (2 N) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de magnesio) y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida hasta un 1/3 de volumen, y los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire, dando 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (317 g, 88 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,69 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 7,19 (1 H, d), 3,82 (3H, s).

10

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

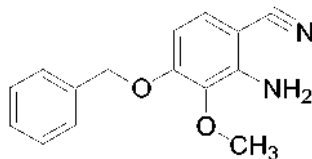
15 Se disolvió 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (155 g, 786 mmol) en DMF (1500 ml) y la solución agitada se trató con carbonato potásico (217 g, 1,57 mol) seguido de bromuro de bencilo (161 g, 0,94 mol). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se separó entre agua (2 l) y EtOAc (2 l). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 2 l), se secó (sulfato sódico anh.) y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con Et<sub>2</sub>O (1 l), dando 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (220 g, 97 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,77 (1 H, s), 7,87 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,51 (1 H, m), 7,49 (1 H, m), 7,39 (3H, m), 5,36 (2H, s), 3,05 (3H, s).

20

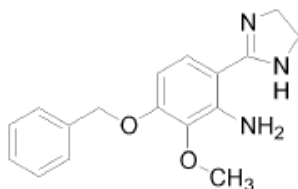
Etapa 4: Preparación de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzocnitrilo

25 Se añadió yodo (272 g, 1,1 mmol) a una mezcla de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (220 g, 766 mmol) e hidróxido de amonio (solución al 28 %, 3 l) disuelto en THF (5 l). Después de 16 h, la mezcla de reacción se trató con sulfito sódico (49 g, 383 mmol) y se concentró a presión reducida, proporcionando una suspensión espesa. La suspensión se filtró, se lavó con agua (250 ml) y se secó, proporcionando 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzocnitrilo en forma de un sólido (206 g, 95 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,89 (1 H, d), 7,59 (1 H, d), 7,49 (2H, m), 7,40 (3H, m), 5,35 (2H, s), 3,91 (3H, s).

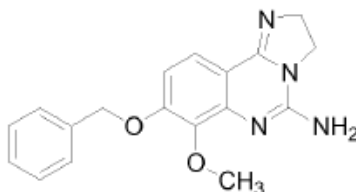
30

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

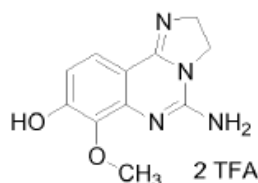
5 Una solución desgasificada de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo (185 g, 651 mmol) en ácido acético glacial (3500 ml) y agua (10 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con polvo de hierro (182 g, 3,25 mol). Después de 3 días, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite, obtenido de esta manera, se trató con una solución saturada de cloruro sódico, se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico y se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La emulsión resultante se filtró a través de Celite después de lo cual la fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico anh.) y se concentró a presión reducida, proporcionando 2-amino-4-(benciloxi)-3-metoxibenzonitrilo en forma de un sólido (145 g, 88 %):  
 10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,32-7,44 (5H, m), 7,15 (1 H, d), 6,47 (1 H, d), 5,69 (2H, s), 5,15 (2H, s), 3,68 (3H, s).

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

15 Una mezcla de 2-amino-4-(benciloxi)-3-metoxibenzonitrilo (144 g, 566 mmol) y azufre (55 g, 1.7 mol) en etilendiamina (800 ml) se desgasificó durante 30 minutos y después se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se  
 20 recrystalizaron en EtOAc y hexanos, proporcionando 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (145 g, 86 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,27-7,48 (5H, m), 7,14 (1H, d), 6,92 (2H, m), 6,64 (1H, m), 6,32 (1 H, d), 5,11 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,33 (2H, s).

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

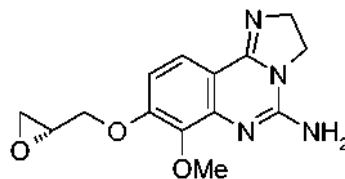
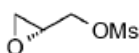
25 Una mezcla de 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (100 g, 336 mmol) y trietilamina (188 ml) en DCM (3 l) se enfrió a 0 °C y se trató con bromuro de cianógeno (78,4 g, 740 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó 3 veces con una  
 30 solución saturada de bicarbonato seguido de múltiples lavados con salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró a presión reducida, dando un semi-sólido (130 g con contaminación de sal trietilamina): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,30-7,48 (7H, m), 5,31 (2H, s), 4,32 (2H, m), 4,13 (2H, m), 3,81 (3H, s).

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

- 5 Se añadió en porciones 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (30 g, 93 mmol) durante 1 h en un matraz de fondo redondo que contenía TFA (400 ml) enfriado previamente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se dejó agitar a esta temperatura durante 17 h, momento en el que se enfrió a ta y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en DCM y hexanos y se concentró a presión reducida. El material obtenido de este modo se disolvió en una solución MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml, 1:1) y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se secó durante una noche al vacío con bajo calor, dando bis(trifluoroacetato) de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol (44,7 g, >100 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,61 (1H, m), 6,87 (1H, m), 4,15 (2H, t a), 4,00 (2H, m), 3,64 (3H, s).

**Intermedio F****Preparación de 7-Metoxi-8-[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina**

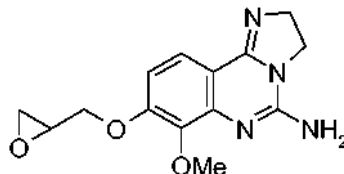
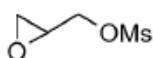
15

**Etap 1: Preparación de metanosulfonato de (R)-glicidilo**

- 20 Una solución de (S)-(-)-glicidol (8,6 ml, 130 mmol) y trietilamina (36,2 ml, 260 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (250 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (10,1 ml, 130 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, proporcionando una solución 0,47 M de metanosulfonato de (R)-glicidilo en DMF, que se usó sin purificación adicional.

**Etap 2: Preparación de 7-Metoxi-8-[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina**

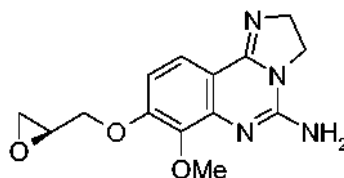
- 25 A una solución de bis(trifluoroacetato) de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol (Intermedio E, 0,30 g, 0,65 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió carbonato de cesio para generar una suspensión de color blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se añadió metanosulfonato de (R)-glicidilo (Intermedio F, Etapa 1, 3,9 ml de una solución 0,34 M en DMF, 1,30 mmol, 2,0 equiv.), y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 20 h. La suspensión resultante se concentró a presión reducida y el residuo se trató separado entre una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (30 ml). La fase acuosa se extrajo con una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (cromatografía de fase inversa Isolute Flash NH<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 % durante 5 min, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 95 %: MeOH al 5 % durante 15 minutos; gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 90 %: MeOH al 10 % durante 15 min; gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 80 %: MeOH al 20 % durante 15 min; y gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 75 %: MeOH al 25 % durante 15 min) para dar 7-metoxi-8-[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (0,080 g, 43 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 2,71 (dd, J=2,5, 4,8 Hz, 1 H), 2,85, (t, J=4,6 Hz, 1 H), 3,34-3,40 (m a, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,30 (dd, J=6,6, 11,4 Hz, 1 H), 4,10 (t a, J=9,7 Hz, 2H), 4,31 (t a, J=9,7 Hz, 2H), 4,54 (dd, J=2,3, 11,6 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=9,1 Hz, 1 H).

**Intermedio G****Preparación de 7-Metoxi-8-(oxiran-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina****5 Etapa 1: Preparación de Metanosulfonato de glicidilo racémico**

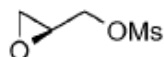
Se sintetizó metanosulfonato de glicidol racémico de manera análoga al Intermedio F, Etapa 1, sustituyendo glicidol racémico por (S)-(-)-glicidol. La solución de metanosulfonato de glicidilo racémico en DMF se usó en transformaciones adicionales sin purificación adicional.

**Etapa 2: Preparación de 7-Metoxi-8-(oxiran-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina**

El Intermedio **G** se sintetizó de una manera análoga al Intermedio F, Etapa 2, sustituyendo el metanosulfonato de glicidilo racémico por metanosulfonato de (R)-glicidilo (0,30 g, 24 %): Tiempo de ret. de HPLC 0,62 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 2,71 (dd, J=2,5, 4,8 Hz, 1 H), 2,85, (t, J=4,6 Hz, 1 H), 3,34-3,40 (m a, 1 H), 4,30 (dd, J=6,6, 11,4 Hz, 1 H), 4,10 (t a, J=9,7 Hz, 2H), 4,31 (t a, J=9,7 Hz, 2H), 4,54 (dd, J=2,3, 11,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=9,1 Hz, 1 H).

**Intermedio H****Preparación de 7-metoxi-8-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina**

20

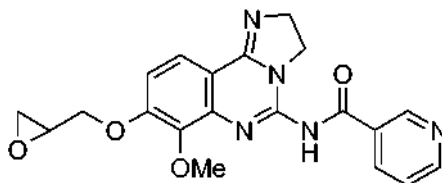
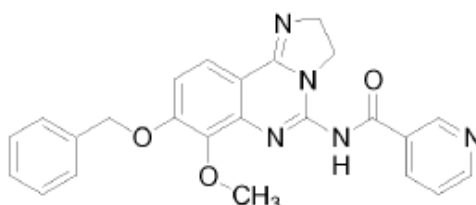
**Etapa 1: Preparación de Metanosulfonato de (S)-glicidilo**

Se sintetizó metanosulfonato de (S)-glicidilo de una manera análoga al Intermedio F, Etapa 1, sustituyendo (S)-(-)-glicidol por (R)-(+)-glicidol. Éste se usó en transformaciones adicionales como una solución de metanosulfonato de (S)-glicidilo en DMF, sin purificación adicional.

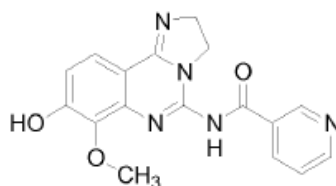
**Etapa 2: Preparación de 7-metoxi-8-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina**

El Intermedio **G** se sintetizó de una manera análoga al Intermedio F, Etapa 2, sustituyendo metanosulfonato de (S)-glicidilo por metanosulfonato de (R)-glicidilo (0,14 g, 15 %): Tiempo de ret. de HPLC 0,62 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 2,71 (dd, J=2,5, 4,8 Hz, 1 H), 2,85, (t, J=4,6 Hz, 1H), 3,34-3,40 (m a, 1H), 4,30 (dd, J=6,6, 11,4 Hz, 1H), 4,10 (t a, J=9,7 Hz, 2H), 4,31 (t a, J=9,7 Hz, 2H), 4,54 (dd, J=2,3, 11,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=9,1 Hz, 1 H).

30

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

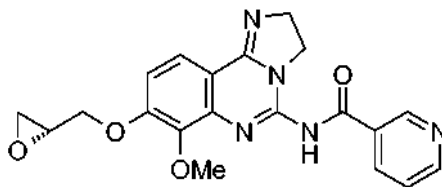
A una suspensión de 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-amina (21 g, 65 mmol) y ácido nicotínico (12 g, 97,7 mmol) en DMF (240 ml) se le añadió diisopropiletilamina (33,7 g, 260,4 mmol) seguido de PYBOP (51 g, 97,7 mmol). La mezcla resultante se agitó con la ayuda de un agitador de hélice durante 3 días a temperatura ambiente. El precipitado resultante se aisló por filtración al vacío, se lavó repetidamente con EtOAc y se secó al vacío con calentamiento ligero, produciendo *N*-[8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida (27,3 g, 98 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 2 gotas de TFA-*d*) δ: 9,32 (1 H, s), 8,89 (1 H, m a), 8,84 (1 H, d), 7,89 (1 H, m a), 7,82 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,27 (1H, d), 7,16 (6H, m), 5,18 (2H, s), 4,36 (2H, t), 4,04 (2H, t), 3,78 (3H, s); espectroscopía de masas *m/z* 338 ((*M*+1)<sup>+</sup>, 6 %).

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

Se añadió en porciones *N*-[8-(Benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida (20 g, 45,1 mmol) durante 1 h en un matraz de fondo redondo que contenía TFA (400 ml) enfriado previamente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se dejó agitar a esta temperatura durante 17 h, momento en el que se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hexano y se concentró a presión reducida. El material obtenido de este modo se disolvió en MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml, 1:1) y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se secaron durante una noche al vacío con bajo calor, dando *N*-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida (17,3 g, 66 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 2 gotas de TFA-*d*) δ: 13,41 (1 H, s), 12,21 (1 H, s a), 9,38 (1 H, s), 8,78 (1 H, d), 8,53 (1 H, d), 7,85 (1 H, d), 7,59 (1 H, m), 7,17 (1 H, d), 4,54 (2H, m), 4,21 (2H, m), 3,98 (3H, s); espectroscopía de masas *m/z* 481 ((*M*+1)<sup>+</sup>).

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

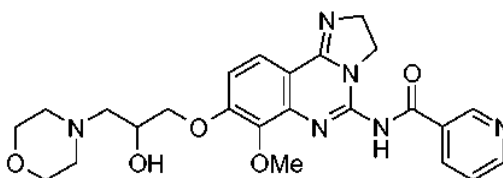
Una mezcla de *N*-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)piridina-3-carboxamida (0,85 g, 1,50 mmol) y carbonato de cesio (2,93 g, 8,99 mmol, 6,0 equiv.) en DMF (12,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se trató con epiclorohidrina racémica (0,29 ml, 3,75 mmol, 2,5 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se usó en transformaciones adicionales como una solución 0,120 M de *N*-[7-metoxi-8-(oxiran-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida en DMF.

**Intermedio J****Preparación de *N*-{7-metoxi-8-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il}piridina-3-carboxamida**

- 5 Una mezcla de *N*-{8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il}piridina-3-carboxamida (Intermedio I, Etapa 2 (usada como sal bis-TFA), 1,50 g, 2,65 mmol) y carbonato de cesio (4,32 g, 13,3 mmol, 5,0 equiv.) en DMF (37 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se trató con metanosulfonato de (R)-glicidilo (Intermedio F, Etapa 1, 21,2 ml, 0,25 M en DMF, 5,31 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h a 60 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se separó entre agua (50 ml) y una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución concentrada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato sódico anh.), y se concentró a presión reducida. El material resultante se trituroó con EtOH y se secó a presión reducida, dando *N*-{7-metoxi-8-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il}nicotinamida (0,72 g, 69 %): Tiempo de ret. de HPLC 0,94 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 2,75 (dd, J=2,5, 5,1 Hz, 1 H), 2,88 (t aparente, J=4,7, 1 H), 3-42-3,47 (m, 1 H), 4,01 (s, 3H), 4,14 (dd, J=6,6, 11,6 Hz, 1 H), 4,20-4,29 (m, 3H), 4,52-4,59 (m, 2H), 4,68 (dd, J=2,3, 11,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J=5,6, 7,8 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,90 (d a, J=7,8 Hz, 1 H), 8,97(dd, J=1,5, 5,6 Hz, 1 H), 9,49 (d, J=1,5 Hz, 1 H); espectroscopía de masas *m/z* 394 ((M+1)<sup>+</sup>, 11 %).

**Ejemplos**

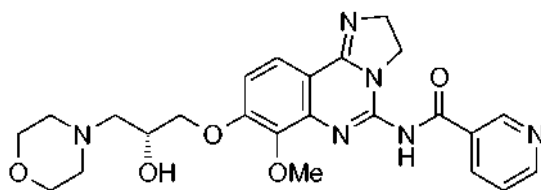
- (Los Ejemplos 1 a 4 se encuentran fuera del ámbito de las reivindicaciones, pero son útiles para comprender la invención).

**Ejemplo comparativo 1 (del documento WO 2008/070150):****Preparación de *N*-{8-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il}piridina-3-carboxamida**

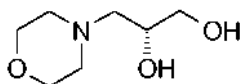
- Se añadió carbonato de cesio (3 g, 9,37 mmol) a una suspensión de bis-trifluoroacetato de *N*-{8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il}nicotinamida (1,0 g, 1,88 mmol) en DMF (40 ml) y se agitó durante 1,5 h antes de añadir clorhidrato de 4-[(2-oxido-1,3,2-dioxatolan-4-il)metil]morfolina (Intermedio C, 0,39 g, 1,88 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se trató con otro equivalente de clorhidrato de 4-[(2-oxido-1,3,2-dioxatolan-4-il)metil]morfolina (Intermedio C, Etapa 2) y se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto se extrajo con una solución de isopropanol al 20 %/cloroformo al 80 % y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se trituroó con EtOAc y se filtró. Después, el sólido se purificó por HPLC (Gilson, gradiente de MeOH al 5 %/H<sub>2</sub>O al 95 % con respecto a MeOH al 50 %/H<sub>2</sub>O al 50 %, NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %), dando *N*-{8-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il}piridina-3-carboxamida (160 mg, 18 %): TR de EM HPLC = 0,19 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 13,40-13,38 (1H, s a), 9,45 (1H, d), 8,90 (1H, dd), 8,72 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,51 (1H, d) 4,59 (2H, t), 4,49-4,41 (1 H, s a), 4,33-4,22 (4H, m), 4,06 (3H, s) 4,05-3,92 (2H, m), 3,86-3,67 (2H, m), 3,51 (2H, d), 3,43-3,13 (4H, m); espectroscopía de masas *m/z* 495 ((M+1)<sup>+</sup>).

**Ejemplo 2:****Preparación de *N*-{8-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il}piridina-3-carboxamida**



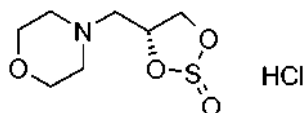


**Etapas 1: Preparación de (2R)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol**



- 5 Una solución de (S)-glicidol (1,00 ml, 15,0 mmol) y morfolina (1,96 ml, 22,5 mmol, 2,5 equiv.) en etanol abs. se calentó en un microondas durante 4 min a 140 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a 70 °C a 12 mbar de vacío, proporcionando (2R)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol (2,47 g, 102 %): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37 (dd, J=4,0, 12,4 Hz, 1 H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,57 (dd, J=9,6, 12,4 Hz, 1 H), 2,62-2,71 (m, 2H), 3,50 (dd, J=4,2, 11,4 Hz, 1 H), 3,65-3,79 (m, 5H), 3,79-3,88 (m, 1 H).

10 **Etapas 2: Preparación de clorhidrato de 4-[(4R)-(2-oxido-1,3,2-dioxatiolan-4-il)metil]morfolina**



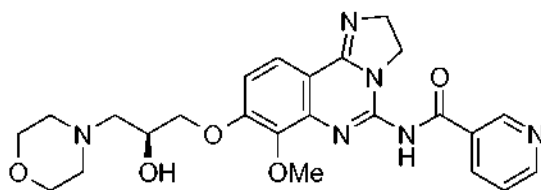
- 15 Una solución de (2R)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol (0,447 g, 2,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de tionilo (0,41 ml, 5,55 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando clorhidrato de 4-[(4R)-(2-oxido-1,3,2-dioxatiolan-4-il)metil]morfolina (0,70 g, 104 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 3: Preparación de N-(8-[[[(2R)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridina-3-carboxamida**

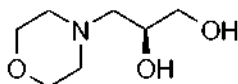
- 20 A una solución de sal bis-TFA de N-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida (Intermedio I, Etapa 2, 0,750 g, 1,3 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,30 g, 3,9 mmol, 3,0 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h seguido de la adición de sulfito éster cíclico (0,275 g, 1,3 mmol, 1,0 equiv.). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con más cantidad de carbonato de cesio (0,86 g, 2,6 mmol, 2,0 equiv.) y sulfito éster cíclico (0,275 g, 1,3 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a 60 °C durante 12 h más. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (100 ml), después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó (sulfato sódico anh.), y se concentró a presión reducida. El residuo (1,77 g) se purificó por HPLC preparativa, dando N-(8-[[[(2R)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridina-3-carboxamida (0,52 g, 82 %): TLC (9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + NH<sub>4</sub>OH al 1 % en MeOH) R<sub>f</sub> 0,35; Tiempo de ret. de HPLC preparativa (condición A) 3,70 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 3,10-3,40 (m, 4H), 3,47 (d a, J=11,9 Hz, 2H), 3,63-3,84 (m, 2H), 3,88-4,01 (m, 2 H), 4,03 (s, 3H), 4,20-4,30 (m, 4H), 4,42 (s a, 1 H), 4,57 (t aparente, J=10,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=5,0, 7,5 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 8,94 (d a, J=7,7 Hz, 1 H), 8,99 (D, J=5,2 Hz, 1 H), 9,50 (d, J=1,1 Hz, 1 H); espectroscopía de masas m/z 481 ((M+1)<sup>+</sup>, 11 %).

35 **Ejemplo 3:**

**Preparación de N-(8-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridina-3-carboxamida**

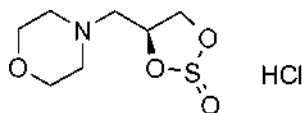


**Etapas 1: Preparación de (2S)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol**



5 Una solución de (R)-glicidol (0,33 ml, 5,0 mmol) y morfolina (0,65 ml, 7,5 mmol, 1,5 equiv.) en etanol abs. se calentó en un microondas durante 4 min a 140 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a 70 °C en 12 mBar de vacío, proporcionando (2S)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol (0,91 g, 113 %): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37 (dd, J=3,9, 12,5 Hz, 1 H), 2,41-2,48 (m, 2H), 2,57 (dd, J=9,7, 12,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, J=4,3, 11,4 Hz, 1H), 3,66-3,79 (m, 5H), 3,81-3,87 (m, 1H).

**10 Etapas 2: Preparación de clorhidrato de 4-[(4S)-(2-oxido-1,3,2-dioxatolán-4-il)metil]morfolina**



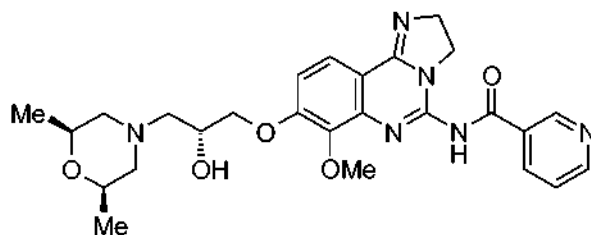
15 Una solución de (2S)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol (0,90 g, 5,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de tionilo (0,81 ml, 11,1 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando clorhidrato de 4-[(4S)-(2-oxido-1,3,2-dioxatolán-4-il)metil]morfolina (1,40 g, 103 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 3: Preparación de N-(8-[(2S)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil]oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)piridina-3-carboxamida**

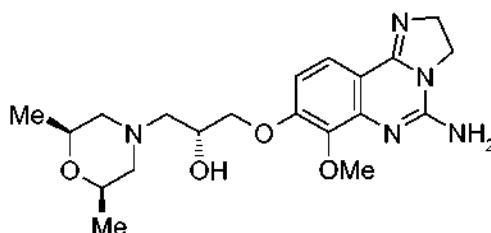
20 A una solución de sal bis-TFA de N-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida (Intermedio I, Etapa 2, 0,210 g, 0,37 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,61 g, 1,86 mmol, 5,0 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h seguido de la adición de sulfito éster cíclico (0,092 g, 0,45 mmol, 1,2 equiv.). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con más cantidad de carbonato de cesio (0,86 g, 2,6 mmol, 2,0 equiv.) y sulfito éster cíclico (0,076 g, 0,37 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a 60 °C durante 3,5 días más. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (50 ml), después se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y una solución saturada de NaCl (25 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.), y se concentró a presión reducida. La trituración con MeOH proporcionó cristales que se lavaron con agua, después con MeOH, y se secaron a 50 °C a presión reducida. Los sólidos resultantes (0,077 g) se purificaron por HPLC preparativa, dando N-(8-[(2S)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil]oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)piridina-3-carboxamida (0,52 g, 82 %): TLC (9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + NH<sub>4</sub>OH al 1 % en MeOH) R<sub>f</sub> 0,35; Tiempo de ret. de HPLC (condición A) 4,29 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 3,09-3,41 (m, 4H), 3,48 (d a, J=11,7 Hz, 2H), 3,62-3,85 (m, 2H), 3,88-4,01 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,20-4,31 (m, 4H), 4,41 (s a, 1 H), 4,52-4,62 (m, 2H), 7,50 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J=5,3, 7,9 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 8,92 (d a, J=8,1 Hz, 1 H), 8,98 (dd, J=1,1, 5,3 Hz, 1 H), 9,49 (d, J=1,5 Hz, 1 H).

**35 Ejemplo 4**

**Preparación de N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-propil)oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridina-3-carboxamida**



**Etap 1: Preparación de N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil]oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]amina**



5

Una solución de 7-Metoxi-8-[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (Intermedio F, 1,50 g, 5,20 mmol) y *cis*-2,6-dimetilmorfolina (6,4 ml, 52,0 mmol, 10 equiv.) en DMF (36 ml) se calentó en dos porciones en un reactor de microondas durante 45 min a 140 °C. Las mezclas combinadas resultantes se concentraron a presión reducida y se purificaron usando MPLC, dando N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil]oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]amina (2,02 g, 96 %): Tiempo de ret. de HPLC preparativa 4,29 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,10 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,14 (d, J=7,3 Hz, 3H), 2,69 (t, J=11,6 Hz, 1 H), 2,76 (t, J=11,6 Hz, 1 H), 3,23-3,32 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,87 (m, 1 H), 3,88-3,97 (m, 1 H), 4,31 (dd aparente, J=8,6, 12,1 Hz, 2H), 4,35-4,43 (m, 1H), 7,22 (J=9,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,1 Hz, 1H); espectroscopía de masas m/z 404 ((M+1)<sup>+</sup>, 100 %).

10

**Etap 2: Preparación de N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil]oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridina-3-carboxamida**

Una mezcla de N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil]oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]amina (2,02 g, 5,01 mmol) y ácido nicotínico (0,80 g, 6,51 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (139 ml) se trató con PyBOP (3,39 g, 6,51 mmol, 1,3 equiv.) seguido de N,N-diisopropiletilamina (3,50 ml, 20,0 mmol, 4,0 equiv.) lo que condujo lentamente a una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con DMF, H<sub>2</sub>O, y MeOH, después se secaron a 60 °C a presión reducida, dando N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil]oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridina-3-carboxamida (1,64 g, 64 %): TLC (9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + NH<sub>4</sub>OH al 1 % en MeOH) R<sub>f</sub> 0,40; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,15 (d, J=9,5 Hz, 3H), 1,16 (d, J=9,5 Hz, 3H), 2,76 (t, J=11,2 Hz, 1 H), 2,83 (t, J=11,4 Hz, 1 H), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,86-3,93 (m, 1 H), 3,95-4,02 (m, 1 H), 4,08 (s, 3H), 4,26-4,33 (m, 4H), 4,50 (s a, 1 H), 4,61 (t aparente, J=10,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=5,7, 7,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,92 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 9,53 (s, 1 H); espectroscopía de masas m/z 507 ((M-1)<sup>-</sup>, 100 %), 509 ((M+1)<sup>+</sup>, 24 %).

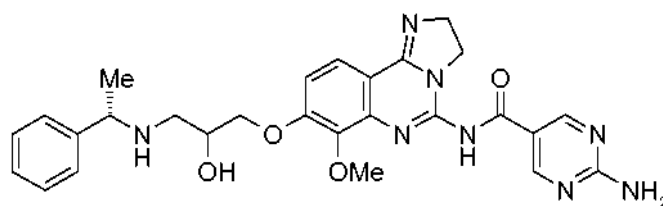
20

25

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 4:

**Ejemplo 5: rel-2-Amino-N-(8-((2R)-2-hidroxi-3-((1R)-1-feniletil)amino)propiloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-carboxamida**

30

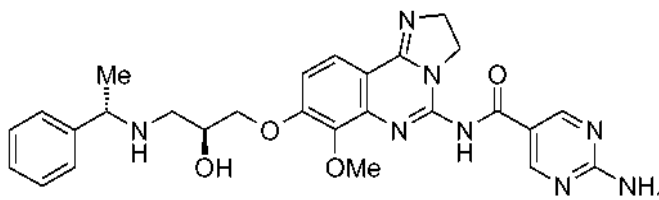


Se preparó usando el Intermedio G en lugar del Intermedio F y (S)-1-feniletilamina en lugar de *cis*-2,6-dimetilmorfolina en la Etapa 1 y ácido 2-amino-5-pirimidinacarboxílico en lugar de ácido nicotínico en la Etapa 2, proporcionando una mezcla 1:1 de diastereómeros (0,11 g, 56 %): Tiempo de ret. de HPLC 0,87 min; RMN <sup>1</sup>H

35

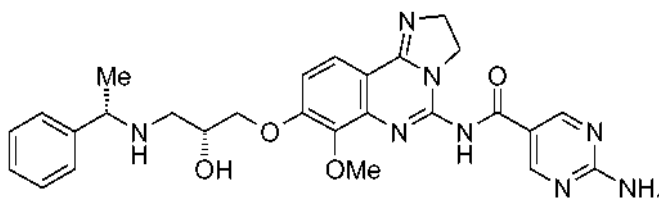
(DMSO- $d_6$  + 1 gota de TFA- $d$ )  $\delta$  1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,65-3,05 (m, 2H), 3,73 (s, 1,5H), 3,76 (s, 1,5H), 4,13-4,25 (m, 5H), 4,40-4,52 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,93-7,97 (m, 1 H), 8,98 (s, 2H); espectroscopía de masas  $m/z$  531 ((M+1)<sup>+</sup>, 15 %).

5 **Ejemplo 6:** 2-Amino-N-(8-((2S)-2-hidroxi-3-((1S)-1-feniletil)amino)propiloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-carboxamida



10 Se preparó usando el Intermedio H en lugar del Intermedio F y (S)-1-feniletilamina en lugar de cis-2,6-dimetilmorfolina en la Etapa 1 y ácido 2-amino-5-pirimidinacarboxílico en lugar de ácido nicotínico en la Etapa 2, proporcionando una mezcla 85:15 de diastereómeros (0,11 g, 56 %): Tiempo de ret. de HPLC 1,00 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$  + 1 gota de TFA- $d$ )  $\delta$  1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,81-2,99 (m, 2H), 3,73 (s, 0,4H), 3,76 (s, 2,5H), 4,13-4,22 (m, 5H), 4,39-4,52 (m, 3H), 7,35 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,93-7,97 (m, 1 H), 8,98 (s, 2H); espectroscopía de masas  $m/z$  529 ((M-1)<sup>-</sup>, 47 %).

15 **Ejemplo 7:** 2-Amino-N-(8-((2R)-2-hidroxi-3-((1S)-1-feniletil)amino)propiloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-carboxamida



20 Se preparó usando (S)-1-feniletilamina en lugar de cis-2,6-dimetilmorfolina en la Etapa 1 y ácido 2-amino-5-pirimidinacarboxílico en lugar de ácido nicotínico en la Etapa 2, proporcionando una mezcla 15:85 de diastereómeros (0,065 g, 85 %): RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$  + 1 gota de TFA- $d$ )  $\delta$  1,58 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 3,73 (s, 2,4H), 3,76 (s, 0,5H), 4,13-4,26 (m, 5H), 4,40-4,53 (m, 3H), 7,33 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,95 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,98 (s, 2H); espectroscopía de masas  $m/z$  531 ((M+1)<sup>+</sup>, 1,9 %).

25 Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal como se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento que se conozca por el experto en la técnica. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento que se conozca por el experto en la técnica.

### Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

30 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para conseguir el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócua para un paciente a concentraciones consistentes para la actividad eficaz del principio activo, de manera que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no afectará negativamente a los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente la cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre una afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma de dosificación unitaria eficaz convencional, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal, y similares.

40 Para administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, fundido, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones

farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo ordinario de carcasa de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico, y almidón de maíz.

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden formarse en comprimidos con bases para comprimido convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz junto con aglutinantes tales como goma arábica, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes cuya función es ayudar en la degradación y disolución del comprimido después de la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma de tragacanto, goma arábica, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación de comprimidos y evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o magnesio, estearato de calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes 10 saporíferos tales como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes diversos otros materiales como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden revestirse con goma laca, azúcar o ambos.

20 Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente también pueden estar presentes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gommas de origen natural tales como goma arábica y goma de tragacanto, (2) fosfatidas de origen natural tales como semilla de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saporíferos.

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

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

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

50 Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de la presente invención son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácido graso adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino, amonio, y trietanolamina de ácido graso y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquilo piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter, y monoglicérido; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y poli(oxietileno-oxipropileno) o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención típicamente contendrán de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Pueden usarse también ventajosamente conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de

5 de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación preferentemente varía de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Son ilustrativos de los tensioactivos usados en las formulaciones parenterales las clases de ésteres ácido graso de polietilen sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con

10 una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes que pueden ser una fosfatida de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenooxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhídrido, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

15 20

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando o fijo, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

25

Una composición de la invención puede administrarse también en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

30

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsátil, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

35

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, microesferas poliméricas y gel polimérico que se conocen en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica para el paciente mediante un dispositivo de administración mecánico. La construcción y uso de dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos se conocen bien en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de estos sistemas de administración implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

40 45

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

50 55

Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que pueden usarse según sea apropiado para formular la composición para su ruta de administración concebida incluyen:

- agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);
- 5 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);
- adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, celulosa en polvo y carbón activado);
- propulsores en aerosol** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CCIF<sub>3</sub>);
- agentes de desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón);
- 10 **conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico);
- conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- 15 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, metabisulfito sódico);
- materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 20 **agentes tamponantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y citrato sódico dihidrato)
- agentes portadores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de coco, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostática y agua para inyección bacteriostática)
- 25 **agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, edetato disódico y ácido edético)
- colorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, Rojo FD&C n.º 3, Rojo FD&C n.º 20, Amarillo FD&C n.º 6, Azul FD&C n.º 2, Verde D&C n.º 5, Naranja D&C n.º 5, Rojo D&C n.º 8, caramelo y rojo óxido férrico);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bentonita);
- 30 **agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gelatina y acetato ftalato de celulosa)
- saporíferos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, coco, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainilina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- 35 **agentes de levigación** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);
- aceites** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de pomada** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla, y pomada de agua de rosas);
- 40 **potenciadores de la penetración** (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcoholes monohidroxi o polihidroxi, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)
- plastificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo y glicerol);
- 45 **disolventes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

**agentes de refuerzo** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

**bases de supositorios** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

5 **tensioactivos** (ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y mono-palmitato de sorbitán);

**agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

10 **agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

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

15 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado);

**diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón);

20 **agentes de revestimiento para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);

**excipientes para compresión directa de comprimido** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico);

25 **disgregantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, almidón glicolato sódico y almidón);

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

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

**opacificantes de comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);

**agentes de pulido de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de carnauba y cera blanca);

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

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

35 **agentes para aumentar la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

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

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse de la siguiente manera:

40 Solución IV estéril: Una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención puede prepararse usando agua inyectable estéril, y el pH se ajusta si fuera necesario. La solución se diluye para su administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión IV durante aproximadamente 60 minutos.

45 Polvo liofilizado para administración IV: Una preparación estéril puede prepararse con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32 - 327 mg/ml de citrato sódico, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable y estéril, o dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 - 0,4 mg/ml, y se administra como bolo IV o por infusión IV durante 15 - 60 minutos.



Suspensión intramuscular: La siguiente solución o suspensión puede prepararse, para inyección intramuscular:

- 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención
- 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica
- 4 mg/ml de TWEEN 80
- 5 9 mg/ml de cloruro sódico
- 9 mg/ml alcohol bencílico

Cápsulas de carcasa dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina duras convencionales de dos piezas cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

- 10 Cápsulas de gelatina blandas: Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicina miscible en agua.
- 15 Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98, 8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar el aspecto y la estabilidad o absorción retardada.
- 20 Comprimidos/Cápsulas de liberación inmediata: Estas son formas de dosificación oral sólidas preparadas por procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y administración de la medicación. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene un ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólido o comprimidos encapsulados mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.
- 25

### Terapias de combinación

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o junto con uno o más agentes farmacéuticos distintos, cuando la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con anti-hiper-proliferativos u otros agentes de indicación conocidos, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, pero sin limitación, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalado de ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, o anti-hormonas.
- 30
- 35

- El agente farmacéutico adicional puede ser aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabin, trióxido arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileucina difitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucano, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoyetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fliqastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximasterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hicamtina, hidrocortona, eritrohidroxinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecán, kytril, sulfato de lentinán, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica del ácido levofolínico, levotroída, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina,
- 40
- 45
- 50
- 55

picibanilo, pilocarpina HCl, pirarrubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, renio-186 etidronato, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofirán, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosin, tasonermin, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zincard, zinostatina estimalamero, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimune, afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, sorafenib, avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarin, eflornitina, exatecano, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, tonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarelina, nemorrubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

En una realización de la presente invención, un compuesto de fórmula general (I) como se define en el presente documento, puede administrarse opcionalmente junto con uno o más de los siguientes: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazona, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftitox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improfur, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvecina oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermin, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peg interferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermin, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmin, talidomida, tiotepa, timafalsina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalamero, ácido zoledrónico, zorrubicina.

En una realización de la presente invención, un compuesto de fórmula general (I) como se define en el presente documento, puede administrarse opcionalmente junto con uno o más de los siguientes: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazona, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftitox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de

galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamide, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvecina oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermin, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peg interferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, fosfato de poliestradiol, polisacárido K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermin, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmin, talidomida, tiotepa, timafalsina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalamero, ácido zoledrónico, zorrubicina.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a la composición incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en los regímenes de fármaco quimioterapéutico para el cáncer en la 11ª Edición de Merck Index, (1996), que se incorpora en la presente por referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, aquellos compuestos cuyo uso está admitido para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición), editor Molinoff y col., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en la presente por referencia, tales como inoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetil-melamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, otros agentes anti-cancerosos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también junto con proteínas terapéuticas. Tales proteínas terapéuticas adecuadas para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, anticuerpos monoclonales supraagonistas de interferón (por ejemplo, interferón.alfa.,.beta., o.gamma.), Tuebingen, vacuna proteica TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucina difitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermin, mecasermin rinfabato, oprelvecina natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, radioinmunoterapia basada en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lextatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotida, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab unido a radioisótopo emisor de partículas alfa, EM-1421, vacuna hiperaguda, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16-E7, Javelina - cáncer de próstata, Javelina melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab, o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como la proteína terapéutica incluyen, pero sin limitación, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromonab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, e infliximab.

Un compuesto de fórmula general (I) como se define en el presente documento, puede administrarse opcionalmente junto con uno o más de los siguientes: ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BYL-719, CAL-101, CC-223, CH-5132799, deforolimus, E-6201, enzastaurina, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, MK-2206,

novolimus, OSI-027, perifosina, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, rapamicina, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, selumetinib, TAK-733, trametinib, tricitiribina, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, zotarolimus, ZSTK-474

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos junto con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- 5 (1) producir una mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente en solitario,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con un solo agente y ciertas otras terapias combinadas,
- 10 (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de tipos de cáncer diferentes en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una mayor velocidad de respuesta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos por quimioterapia convencionales,
- 15 (7) proporcionar un tiempo más largo para el progreso del tumor, y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerancia al menos tan buenos como los de los agentes usados en solitario, en comparación con los casos conocidos donde otras combinaciones de agentes para el cáncer producen efectos antagonistas.

## 20 Procedimientos para sensibilizar las células a la radiación

En una realización distinta de la presente invención, puede usarse un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento por radiación de la célula hace a la célula más susceptible al daño al ADN y a la muerte celular de lo que sería la célula en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para destruir una célula, en el que a una célula se le administran uno o más compuestos de la invención junto con terapia por radiación convencional.

La presente invención también proporciona un procedimiento para hacer a una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para provocar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un compuesto, o al menos un procedimiento, o una combinación de los mismos, para provocar daño al ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o destruir la célula.

En una realización, una célula se destruye tratando la célula con al menos un agente para dañar el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente para dañar el ADN para destruir la célula. Los agentes para dañar el ADN útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación por ionización (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinógenos y agentes mutagénicos.

En otra realización, una célula se destruye tratando la célula con al menos un procedimiento para provocar o inducir un daño en el ADN. Tales procedimientos incluyen, pero sin limitación, activar una ruta de señalización celular que da como resultado el daño al ADN cuando se activa la ruta, inhibir una ruta de señalización celular que da como resultado un daño al ADN cuando se inhibe la ruta, e inducir un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado un daño al ADN. A modo de ejemplo no limitante, puede inhibirse una ruta de reparación del ADN en una célula, evitando de esta manera la reparación del daño al ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daño al ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula antes de la radiación u otra inducción de daño al ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula concomitantemente con la radiación u otra inducción de daño al ADN en la célula. En otro aspecto más de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula inmediatamente después de que haya comenzado la radiación u otra inducción de daño al ADN en la célula.

50 En otro aspecto, la célula está *in vitro*. En otra realización, la célula está *in vivo*.

Como se ha mencionado anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente

invención inhiben eficazmente allo-MEK y, por lo tanto, pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por allo-MEK, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, como describe y se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, como se ha mencionado anteriormente.

Por lo tanto, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos anteriores son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

El término "inapropiado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", como se usa en el presente documento, debe entenderse que significa preferentemente una respuesta que es menor o mayor que la normal, y que está asociada con, es responsable de, o da como resultado la patología de dichas enfermedades.

Preferentemente, el uso es en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o la metástasis de los mismos.

#### **Procedimiento para tratar trastornos hiper-proliferativos**

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

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

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma de pulmón microcítico y macrocítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres del cerebro incluyen, pero sin limitación, glioma del tallo encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma,ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

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

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer anal, de colon, colorrectal, de esófago, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cánceres de la vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y de las papilas renales humanas.

5 Los cánceres del ojo incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

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

10 Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel distinto de melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cáncer de los labios y la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneos, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

15 Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabiomiosarcoma.

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

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

El término "tratando" o "tratamiento", como se indica a lo largo del presente documento, se usa convencionalmente, por ejemplo, para la gestión o cuidado de un sujeto para el fin de combatir, mitigar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

#### **Procedimientos para tratar trastornos por cinasa**

25 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad aberrante de cinasa extracelular en mitógenos, incluyendo, pero sin limitación, ictus, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazos de xenoinjerto, choque séptico o asma.

30 Pueden usarse cantidades eficaces de compuestos de la presente invención para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de Antecedentes anterior. No obstante, tales cánceres y otras enfermedades pueden tratarse con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

35 La expresión "actividad aberrante de cinasa" o "actividad aberrante de tirosina cinasa", incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa o del polipéptido que codifica a éste. Los ejemplos de tal actividad aberrante, incluyen, pero sin limitación, sobre-expresión del gen o polipéptido; amplificación génica; mutaciones que producen actividad de cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, deleciones, sustituciones, adiciones génicas, etc.

40 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos para inhibir una actividad de cinasa, especialmente de cinasa extracelular mitogénica, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, hidratos, solvatos, del mismo, y formas diastereoisoméricas del mismo. La actividad de cinasa puede inhibirse en las células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

#### **Procedimientos para tratar trastornos angiogénicos**

45 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos para tratar trastornos y enfermedades asociadas con angiogénesis excesiva y/o anormal.

50 La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un número de afecciones patológicas están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos superfluos. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana y retinopatía de prematuros [Aiello y col. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer y col. Lab. Invest. 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase, Lopez y col. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), reestenosis, restenosis en endoprótesis, restenosis en injerto vascular, etc. Además, el mayor suministro sanguíneo asociado con el tejido

canceroso y neoplásico, alienta el crecimiento, conduciendo a una rápida ampliación del tumor y metástasis.

Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, alentando la metástasis y la dispersión consecuente del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos angiogénicos mencionados anteriormente, por ejemplo, inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación celular endotelial u otros tipos implicados en angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de tales tipos de células.

### **Dosis y administración**

En base a técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiper-proliferativos y trastornos angiogénicos, por ensayos de toxicidad convencionales y por ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, puede determinarse la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La cantidad total del principio activo a administrar generalmente variará de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles variarán de una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, las "vacaciones en la toma de un fármaco" en las que un paciente no se dosifica con un fármaco durante un cierto periodo de tiempo, pueden ser beneficiosas para el balance global entre efecto farmacológico y tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede administrarse una o más veces por día o menos de una vez al día. La dosificación diaria promedio para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario promedio será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrado entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario promedio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y de continuación para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección según lo determine el médico que le atienda, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la condición general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármaco, y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición del mismo pueden determinarlo los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumor sólido y/o la metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en particular en terapia y prevención, es decir profilaxis, del crecimiento del tumor y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y fases con o sin pre-tratamiento del crecimiento del tumor.

Los procedimientos de ensayo para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los experimentos de ensayo ejemplares descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención, aunque la invención no está limitada a los ejemplos dados.

### **EVALUACIÓN BIOLÓGICA**

La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse, por ejemplo, por su actividad in vitro en el ensayo de proliferación de células tumorales in vitro descrito a continuación. La relación entre la actividad en los ensayos de proliferación de células tumorales in vitro y la actividad antitumoral en el entorno clínico se ha establecido muy bien en la técnica. Por ejemplo, la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini y col., Stem Cells 1993, 11(6), 528-35), taxotere (Bissery y col. Anti Cancer Drugs 1995, 6(3), 339), e inhibidores de topoisomerasa (Edelman y col. Cancer Chemother. Pharmacol. 1996, 37(5), 385-93) se demostró con el uso de ensayos de proliferación tumoral in vitro.

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede realizarse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

### **EVALUACIÓN BIOLÓGICA**

- 5 La utilidad de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse, por ejemplo, por su actividad *in vitro* en el ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro* descrito a continuación. La relación entre la actividad en los ensayos de proliferación de células tumorales *in vitro* y la actividad antitumoral en el entorno clínico se ha establecido muy bien en la técnica. Por ejemplo, la utilidad terapéutica de taxol (Silvestrini y col., 1993) taxotere (Bissery y col., 1995), e inhibidores de topoisomerasa (Edelman & Gandara, 1996) se demostró con el uso de ensayos de proliferación tumoral *in vitro*.
- 10 La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede realizarse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

### **Ensayos biológicos**

- 15 Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayan más de una vez, los datos se indican como valores medios o como valores medianos, en los que
- el valor medio, también denominado valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces probadas, y
  - el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifica en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.
- 20

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

### **25 Determinación del % de inhibición y valores de $CI_{50}$ de los compuestos en el ensayo de PI3K $\alpha$ cinasa**

La actividad inhibidora de PI3K $\alpha$  de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de inhibición de PI3K basado en HTRF como se describe a continuación.

#### **Productos químicos y materiales de ensayo**

- 30 Como reactivos para la propia reacción de cinasa y para la cuantificación del producto de reacción, se utilizó el kit de ensayo PI3-cinasa HTRF de Millipore (# 33-017). Con este kit se detecta el fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP<sub>3</sub>) generado en la reacción de cinasa por desplazamiento de un ligando biotinilado de un complejo de transferencia de energía que consiste en un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un PH marcado con GST, PIP<sub>3</sub> biotinilado y estreptavidina-Aloficocianina (APC). Como cinasa, se utilizó un complejo de p110 $\alpha$  humana, de longitud completa, recombinante, marcado con His6 N-terminal y p85a humana, de longitud completa, recombinante y sin marcar coexpresado por células de insecto Sf21 infectadas con baculovirus y se purificó utilizando Ni<sup>2+</sup>/NTA-agarosa (Millipore producto n.º 14-602).
- 35

- Para el ensayo, se añadieron mediante pipeta 50 nl de una solución concentrada 80 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 3  $\mu$ l de una solución de PI3K $\alpha$  y fosfatidilinositol -4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>, 13,8  $\mu$ M => conc. final en 4  $\mu$ l de volumen de reacción = 10  $\mu$ M) en tampón de reacción 1x (composición exacta no revelada por el vendedor), y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de cinasa. La cantidad de PI3K $\alpha$  se eligió para tener la reacción enzimática en el intervalo lineal y dependía de la actividad del lote individual, las concentraciones típicas en el ensayo estuvieron en el intervalo de 90 ng/ml. A continuación, se inició la reacción de cinasa mediante la adición de
- 40
- 45 1  $\mu$ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 40  $\mu$ M => concentración final en 4  $\mu$ l de volumen de ensayo en 10  $\mu$ M) en tampón de reacción, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 20 minutos a 22 °C.

- La reacción se detuvo mediante la adición de 1  $\mu$ l de una solución de parada (que contenía PIP<sub>3</sub> biotinilado utilizado como trazador), después se añadió 1  $\mu$ l de mezcla de detección (que contenía un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH marcado con GST y estreptavidina-Aloficocianina) y la mezcla resultante se incubó durante 3 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre los reactivos de detección y el PIP<sub>3</sub> generado en la reacción de cinasa, o el PIP<sub>3</sub> biotinilado añadido con la solución de parada. Posteriormente, se evaluó la cantidad de complejo de transferencia de energía que consistía en un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH marcado con GST, PIP<sub>3</sub> biotinilado y estreptavidina-Aloficocianina (APC) mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio a la Estreptavidina-Aloficocianina. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron usando un lector TR-FRET, por ejemplo, un Pherastar (BMG Labtechnologies,
- 50
- 55



Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de PIP<sub>3</sub> biotinilado unido al dominio PH marcado con GST, que está correlacionado negativamente con la cantidad de PIP<sub>3</sub> generada. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo en ausencia de enzima = 100 % de inhibición).

5 Normalmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 25 µM a 1,3 nM (25 µM, 8,3 µM, 2,8 µM, 0,93 µM, 0,31 µM, 103 nM, 34 nM, 11 nM, 3,8 nM y 1,3 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 80 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

10 Los siguientes compuestos ejemplares mostraron una CI<sub>50</sub> media en el ensayo bioquímico de PI3K alfa de menos de 10 nanomolar: 1, 5, 6 y 7. Los siguientes compuestos ejemplares mostraron una CI<sub>50</sub> media en el ensayo bioquímico de PI3K alfa de entre 10 y 50 nanomolar: 2, 3 y 4. En la Tabla 1 se da el porcentaje de los valores de inhibición obtenidos para los compuestos ejemplares a una concentración de 0,93 µM.

#### **Determinación del % de inhibición y valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos en el ensayo de PI3Kβ cinasa**

15 La actividad inhibidora de PI3K3 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de inhibición de PI3K basado en HTRF como se describe a continuación.

#### Productos químicos y materiales de ensayo

20 Como reactivos para la propia reacción de cinasa y para la cuantificación del producto de reacción, se utilizó el kit de ensayo PI3-cinasa HTRF de Millipore (# 33-017). Con este kit se detecta el fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP<sub>3</sub>) generado en la reacción de cinasa por desplazamiento de un ligando biotinilado de un complejo de transferencia de energía que consiste en un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un PH marcado con GST, PIP<sub>3</sub> biotinilado y estreptavidina-Alofocianina (APC). Como cinasa, se utilizó un complejo de p110β humana, de longitud completa, recombinante, marcado con His6 N-terminal y p85a humana, de longitud completa, recombinante y sin marcar coexpresado por células de insecto Sf21 infectadas con baculovirus y se purificó utilizando Ni<sup>2+</sup>/NTA-agarosa (Millipore producto n.º 14-603).

25 Para el ensayo, se añadieron mediante pipeta 50 nl de una solución concentrada 80 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 3 µl de una solución de PI3Kβ y fosfatidilinositol -4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>, 13,8 µM => conc. final en 4 µl de volumen de reacción = 10 µM) en tampón de reacción 1x (composición exacta no revelada por el vendedor), y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de cinasa. La cantidad de PI3Kβ se eligió para tener la reacción enzimática en el intervalo lineal y dependía de la actividad del lote individual, las concentraciones típicas en el ensayo estuvieron en el intervalo de 120 ng/ml. A continuación, se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 30 1 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 40 µM => concentración final en 4 µl de volumen de ensayo en 10 µM) en tampón de reacción, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 20 minutos a 22 °C.

35 La reacción se detuvo mediante la adición de 1 µl de una solución de parada (que contenía PIP<sub>3</sub> biotinilado utilizado como trazador). Después, se añadió 1 µl de mezcla de detección (que contenía un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH marcado con GST y estreptavidina-Alofocianina) y la mezcla resultante se incubó durante 3 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre los reactivos de detección y el PIP<sub>3</sub> generado en la reacción de cinasa, o el PIP<sub>3</sub> biotinilado añadido con la solución de parada. Posteriormente, se evaluó la cantidad de complejo de transferencia de energía que consistía en un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH marcado con GST PIP<sub>3</sub> biotinilado y estreptavidina-Alofocianina (APC) mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con 40 Europio a la Estreptavidina-Alofocianina. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron usando un lector TR-FRET, por ejemplo, un Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de PIP<sub>3</sub> biotinilado unido al dominio PH marcado con GST, que está correlacionado negativamente con la cantidad de PIP<sub>3</sub> generada. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo en ausencia de enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 25 µM a 1,3 nM (25 µM, 8,3 µM, 2,8 µM, 0,93 µM, 0,31 µM, 103 nM, 34 nM, 11 nM, 3,8 nM y 1,3 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 80 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

55 Los siguientes compuestos ejemplares mostraron una CI<sub>50</sub> media en el ensayo bioquímico de PI3K beta de menos de 10 nanomolar: 5, 6 y 7. Los siguientes compuestos ejemplares mostraron una CI<sub>50</sub> media en el ensayo bioquímico de PI3K beta de entre 10 y 50 nanomolar: 2. Los siguientes compuestos ejemplares mostraron una CI<sub>50</sub> media en el ensayo bioquímico de PI3K beta de más de 50 nanomolar: 1, 3. En la Tabla 1 se da el porcentaje de los valores de inhibición obtenidos para los compuestos ejemplares a una concentración de 0,93 µM.

60

Tabla 1

Ejemplo n.º	% promedio de inhibición de PI3K alfa a 0,93 µM	% promedio de inhibición de PI3K beta a 0,93 µM	Cl <sub>50</sub> promedio de PI3K beta/Cl <sub>50</sub> promedio de PI3K alfa	Nombre IUPAC
Ejemplo comparativo 1	97,4	92,1	9,92	N-{8-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridina-3-carboxamida
Referencia 2	97,6	94,4	2,98	N-(8-{{(2R)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil}oxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridina-3-carboxamida
Referencia 3	103,4	92,9	6,20	N-(8-{{(2S)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil}oxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridina-3-carboxamida
5			5,40	rel-2-amino-N-(8-{{(2R)-2-hidroxi-3-{{(1R)-1-feniletil}amino}propil}oxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida
6			7,01	2-amino-N-(8-{{(2S)-2-hidroxi-3-{{(1S)-1-feniletil}amino}propil}oxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida
7			3,44	2-amino-N-(8-{{(2R)-2-hidroxi-3-{{(1S)-1-feniletil}amino}propil}oxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida

Se cree que un experto en la técnica, utilizando la información anterior y la información disponible en la técnica, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención se puede poner en práctica con variaciones sobre las estructuras, materiales, composiciones y procedimientos desvelados tal como se expone en el presente documento, y dichas variaciones se consideran dentro del ámbito de la invención. Se pretende que los compuestos descritos en los ejemplos sean representativos de la invención y se entenderá que el alcance de la invención no está limitado por el ámbito de los ejemplos. Los encabezamientos de títulos que se han expuesto anteriormente sirven de orientación cuando se puede encontrar cierta información en la solicitud, pero no se pretende que sea la única fuente en la solicitud en la que se pueda encontrar información sobre dichos temas.

## REFERENCIAS

- Abbosh, P.H.; Nephew, K.P. *Thyroid* 2005, 15, 551-561. Multiple signaling pathways converge on  $\beta$ -catenin in thyroid cancer.
- 15 Aiello, L.P.; Avery, R.L.; Arrigg, P.G.; Keyt, B.A.; Jampel, H.D.; Shah, S.T.; Pasquale, L.R.; Thieme, H.; Iwamoto, M.A.; Park, J.E.; y col. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480-1487. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders.
- Ali, I.U.; Schriml, L.M.; Dean, M. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity.
- 20 Bachman, K.E.; Argani, P.; Samuels, Y.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Konishi, H.; Karakas, B.; Blair, B.G.; Lin, C.; Peters, B.A.; Velculescu, V.E.; Park, B.H. *Cancer Biol. Therap.* 2004, 3, 772-775. The PIK3CA gene is mutated con high frequency en human breast cancers.
- Bader, A.G.; Kang, S.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 1475-1479. Cancer-specific mutations en PIK3CA are oncogenic en vivo.

- Barthwal, M.K.; Sathyanarayana, P.; Kundu, C.N.; Rana, B.; Pradeep, A.; Sharma, C.; Woodgett, J.R.; Rana, A. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 3897-3902. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival.
- 5 Benistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090. A specific function for fosfatidylinositol 3-kinase  $\alpha$  (p85 $\alpha$ -p110 $\alpha$ ) en cell survival and for fosfatidylinositol 3-kinase  $\beta$  (p85 $\alpha$ -p110 $\beta$ ) en *de novo* DNA synthesis of human colon carcinoma cells.
- Bissery, M.-C.; Nohynek, G.; Sanderink, G.-J.; Lavelle, F. *Anti-Cancer Drugs* 1995, 6, 339-355. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Parte I: preclinical experience.
- 10 Broderick, D.K.; Di, C.; Parrett, T.J.; Samuels, Y.R.; Cummins, J.M.; McLendon, R.E.; Fults, D.W.; Velculescu, V.E.; Bigner, D.D.; Yan, H. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050. Mutations of PIK3CA en anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas.
- Brown, R.A.; Shepherd, P.R. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537. Growth factor regulation of the novel class II fosfoinositide 3-kinases.
- 15 Brugge, J.; Hung, M.-C.; Mills, G.B. *Cancer Cell* 2007, 12, 104-107. A new mutational activation en the PI3K pathway.
- Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmund, M.J.; Lin, M.Z.; Juo, P.; Hu, L.S.; Anderson, M.J.; Arden, K.C.; Blenis, J.; Greenberg, M.E. *Cell* 1999, 96, 857-868. Akt promotes cell survival by fosforilating and inhibiting a Forkhead transcription factor.
- 20 Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association con PIK3CA amplification en gastric carcinoma.
- Campbell, I.G.; Russell, S.E.; Choong, D.Y.H.; Montgomery, K.G.; Ciavarella, M.L.; Hooi, C.S.F.; Cristiano, B.E.; Pearson, R.B.; Phillips, W.A. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681. Mutation of the PIK3CA gene en ovarian and breast cancer.
- 25 Cardone, M.H.; Roy, N.; Stennicke, H.R.; Salvesen, G.S.; Franke, T.F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J.C. *Science* 1998, 282, 1318-1321. Regulation of cell death protease caspase-9 by fosforilation.
- Chan, T.O.; Tschlis, P.N. *Sci. STKE* 2001, 2001, pe1. PDK2: a complex tail en one Akt.
- Chen, Y.L.; Law, P.-Y.; Loh, H.H. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* 2005, 5, 575-589. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy.
- 30 Ciechomska, I.; Pirzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627. Inhibition of Akt kinase signalling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression en apoptosis of glioma cells.
- Cross, D.A.E.; Alessi, D.R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B.A. *Nature* 1995, 378, 785-789. Inhibition of glicogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B.
- 35 Cully, M.; You, H.; Levine, A.J.; Mak, T.W. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis.
- Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682. Functional studies of the PI(3)-kinase signalling pathway employing synthetic and expressed siRNA.
- 40 Daly, C.; Wong, V.; Burova, E.; Wei, Y.; Zabski, S.; Griffiths, J.; Lai, K.-M.; Lin, H.C.; Ioffe, E.; Yancopoulos, G.D.; Rudge, J.S. *Genes Dev.* 2004, 18, 1060-1071. Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1).
- del Peso, L.; Gonzalez-Garcia, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. *Science* 1997, 278, 687-689. Interleukin-3-induced fosforilation of BAD a través de the protein kinase Akt.
- 45 Diehl, J.A.; Cheng, M.; Roussel, M.F.; Sherr, C.J. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  regulates ciclin D1 proteolysis and subcellular localization.
- Dijkers, P.F.; Medema, R.H.; Lammers, J.-W.J.; Koenderman, L.; Coffey, P.J. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1.
- 50 Domin, J.; Waterfield, M.D. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95. Usando structure to define the function of fosfoinositide 3-kinase family members.

- Downes, C.P.; Gray, A.; Lucocq, J.M. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking.
- Edelman, M.J.; Gandara, D.R. *Cancer Chemotherap. Pharmacol.* 1996, 37, 385-393. Promising new agents in the treatment of non-small cell lung cancer.
- 5 Figueroa, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A.B. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex.
- Fleming, I.N.; Gray, A.; Downes, C.P. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and - independent components.
- 10 Funaki, M.; Katagiri, H.; Inukai, K.; Kikuchi, M.; Asano, T. *Cell. Signalling* 2000, 12, 135-142. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase.
- Gallia, G.L.; Rand, V.; Siu, I.M.; Eberhart, C.G.; James, C.D.; Marie, S.K.N.; Oba-Shinjo, S.M.; Carlotti, C.G.; Caballero, O.L.; Simpson, A.J.G.; Brock, M.V.; Massion, P.P.; Carson, B.S., Sr.; Riggins, G.J. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme.
- 15 Garcia-Rostan, G.; Costa, A.M.; Pereira-Castro, I.; Salvatore, G.; Hernandez, R.; Hermsem, M.J.A.; Herrero, A.; Fusco, A.; Cameselle-Teijeiro, J.; Santoro, M. *Cancer Res.* 2005, 65, 10199-10207. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer.
- Gershstein, E.S.; Shatskaya, V.A.; Ermilova, V.D.; Kushlinsky, N.E.; Krasil'nikov, M.A. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer.
- 20 Gottschalk, A.R.; Doan, A.; Nakamura, J.L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D.A. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism.
- Gupta, A.K.; Cerniglia, G.J.; Mick, R.; Ahmed, M.S.; Bakanauskas, V.J.; Muschel, R.J.; McKenna, W.G. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002.
- 25 Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC.
- Hartmann, C.; Bartels, G.; Gehlhaar, C.; Holtkamp, N.; von Deimling, A. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme.
- 30 Hennessy, B.T.; Smith, D.L.; Ram, P.T.; Lu, Y.; Mills, G.B. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery.
- Hodgkinson, C.P.; Sale, E.M.; Sale, G.J. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma.
- 35 Hresko, R.C.; Murata, H.; Mueckler, M. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes.
- Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells.
- 40 Hupp, T.R.; Lane, D.P.; Ball, K.L. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer.
- Ihle, N.T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M.I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D.J.; Halter, R.J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. *Mol. Cancer Ther.* 2004, 3, 763-772. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling.
- 45 Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer.
- Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E.G. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines.
- 50 Itoh, T.; Takenawa, T. *Cell. Signalling* 2002, 14, 733-743. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for

temporal and spatial regulation of intracellular signalling.

Janssen, J.W.G.; Schleithoff, L.; Bartram, C.R.; Schulz, A.S. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772. An oncogenic fusion product of the fosfatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme.

5 Jia, S.; Liu, Z.; Zhang, S.; Liu, P.; Zhang, L.; Lee, S.H.; Zhang, J.; Signoretti, S.; Loda, M.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Nature* 2008, 454, 776-779. Essential roles of PI(3)K-p110 $\beta$  en cell growth, metabolism and tumorigenesis.

Jia, S.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009, 21, 199-208. Should individual PI3 kinase isoforms be targeted en cancer?

10 Jimenez, C.; Jones, D.R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J.L.; R-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S.G.; Albar, J.P.; Gaspar, M.L.; Diez, E.; Marcos, M.A.R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A.C. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of fosfoinositide 3-kinase.

Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R.A. *Leukemia* 2002, 16, 894-901. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of fosfatidylinositol 3-kinase en a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO).

15 Kang, S.; Bader, A.G.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102, 802-807. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified en human cancer are oncogenic.

Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 1289-1294. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I fosfoinositide 3-kinase.

20 Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M.D. *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675. Cellular function of fosfoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer.

Kim, A.H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T.F.; Chao, M.V. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901. Akt fosforilates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1.

25 Kim, D.; Dan, H.C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S.V.; Cheng, J.Q. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987. AKT/PKB signaling mechanisms en cancer and chemoresistance.

Klippel, A.; Kavanaugh, W.M.; Pot, D.; Williams, L.T. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-344. A specific product of fosfatidylinositol 3-kinase directamente activates the protein kinase Akt a través de its pleckstrin homology domain.

30 Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciana, P.; Downward, J.; Parker, P.J. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806. The activation of fosfatidylinositol 3-kinase by Ras.

Kops, G.J.P.L.; De Ruiter, N.D.; De Vries-Smits, A.M.M.; Powell, D.R.; Bos, J.L.; Burgering, B.M.T. *Nature* 1999, 398, 630-634. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B.

35 Lee, J.T., Jr.; Steelman, L.S.; McCubrey, J.A. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression y Subsequent Chemoresistance en Advanced Prostate Cancer Cells.

Lee, J.W.; Soung, Y.H.; Kim, S.Y.; Lee, H.W.; Park, W.S.; Nam, S.W.; Kim, S.H.; Lee, J.Y.; Yoo, N.J.; Lee, S.H. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480. PIK3CA gene is frequently mutated en breast carcinomas and hepatocellular carcinomas.

Lemmon, M.A. *Traffic* 2003, 4, 201-213. Phosphoinositide recognition domains.

40 Levine, D.A.; Bogomolny, F.; Yee, C.J.; Lash, A.; Barakat, R.R.; Borgen, P.I.; Boyd, J. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene en Ovarian and Breast Cancers.

45 Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S.I.; Puc, J.; Miliareisis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S.H.; Giovannella, B.C.; Iltmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M.H.; Parsons, R. *Science* 1997, 275, 1943-1947. PTEN, a putative protein tyrosine fosfatase gene mutated en human brain, breast, and prostate cancer.

Li, V.S.W.; Wong, C.W.; Chan, T.L.; Chan, A.S.W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S.T.; Leung, S.Y. *BMC Cancer* 2005, 5, 29. Mutations of PIK3CA en gastric adenocarcinoma.

Li, Y.-L.; Tian, Z.; Wu, D.-Y.; Fu, B.-Y.; Xin, Y. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11, 285-288. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN en gastric cancer and precancerous lesions.

- Liao, Y.; Hung, M.-C. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt en cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis.
- Liu, P.; Cheng, H.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009, 8, 627-644. Targeting the fosfoinositide 3-kinase pathway en cancer.
- 5 Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J.S.; Heidarani, M.A. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277. Requirement of fosfatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF.
- Lopez, P.F.; Sippy, B.D.; Lambert, H.M.; Thach, A.B.; Hinton, D.R. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855-868. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor en surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes.
- 10 Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J.M.; Yang, D.-M.; Yang, W.K.; Shen, C.-Y. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744. PIK3CA as an oncogene en cervical cancer.
- Mayo, L.D.; Dixon, J.E.; Durden, D.L.; Tonks, N.K.; Donner, D.B. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy.
- 15 Momand, J.; Wu, H.-H.; Dasgupta, G. *Gene* 2000, 242, 15-29. MDM2 - master regulator of the p53 tumor suppressor protein.
- Motti, M.L.; De Marco, C.; Califano, D.; Fusco, A.; Viglietto, G. *Cell Cycle* 2004, 3, 1074-1080. Akt-dependent T198 fosforilation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 en breast cancer.
- Myers, M.P.; Pass, I.; Batty, I.H.; Van Der Kaay, J.; Stolarov, J.P.; Hemmings, B.A.; Wigler, M.H.; Downes, C.P.; Tonks, N.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998, 95, 13513-13518. The lipid fosfatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function.
- 20 Nagata, Y.; Lan, K.-H.; Zhou, X.; Tan, M.; Esteva, F.J.; Sahin, A.A.; Klos, K.S.; Li, P.; Monia, B.P.; Nguyen, N.T.; Hortobagyi, G.N.; Hung, M.-C.; Yu, D. *Cancer Cell* 2004, 6, 117-127. PTEN activation contributes to tumor inhibition
- 25 by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance en patients.
- Naito, A.T.; Akazawa, H.; Takano, H.; Minamino, T.; Nagai, T.; Aburatani, H.; Komuro, I. *Circ. Res.* 2005, 97, 144-151. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role en Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling.
- Nema, S.; Washkuhn, R.J.; Brendel, R.J. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1997, 51, 166-171. Excipients and their use en injectable products.
- 30 Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes en Endometrial Carcinoma.
- Ogawara, Y.; Kishishita, S.; Obata, T.; Isazawa, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, K.; Masuyama, N.; Gotoh, Y. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 21843-21850. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53.
- 35 Oki, E.; Kakeji, Y.; Baba, H.; Tokunaga, E.; Nakamura, T.; Ueda, N.; Futatsugi, M.; Yamamoto, M.; Ikebe, M.; Maehara, Y. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 21, 814-818. Impact of loss of heterozygosity of encoding fosfato and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer.
- Olson, J.M.; Hallahan, A.R. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129. p38 MAP kinase: a convergence point en cancer therapy.
- 40 Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations en human cancer.
- Pastorino, J.G.; Tafani, M.; Farber, J.L. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416. Tumor necrosis factor induces fosforilation and translocation of BAD a través de a fosfatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway.
- Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payrastra, B. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31. Phosphoinositide signaling disorders en human diseases.
- 45 Phillips, W.A.; St. Clair, F.; Munday, A.D.; Thomas, R.J.S.; Mitchell, C.A. *Cancer* 1998, 83, 41-47. Increased levels of fosfatidylinositol 3-kinase activity en colorectal tumors.
- Philp, A.J.; Campbell, I.G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S.P.; Whitehead, R.H.; Thomas, R.J.S.; Phillips, W.A. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429. The fosfatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene en human ovarian

and colon tumors.

Powell, M.F.; Nguyen, T.; Baloian, L. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1998, 52, 238-311. Compendium of excipients for parenteral formulations.

5 Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M.M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W.F.; Dodge, J. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-2423. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of fosfatidylinositol-3-kinase.

Pu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth en vitro and en vivo.

10 Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. *J. Biol. Chem.* 1996, 271,24850-24855. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals en epithelial cells.

Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S.A. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129. A function for fosfatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) en fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysosofosfatidic acid-mediated signal transduction.

15 Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994, 91,9185-9189. The fosfatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors.

Romashkova, J.A.; Makarov, S.S. *Nature* 1999, 401,86-90. Nf-kB is a target of Akt en anti-apoptotic PDGF signalling.

20 Saal, L.H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J.S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559. PIK3CA mutations correlate con hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive con PTEN loss en human breast carcinoma.

Samuels, Y.; Diaz, L.A., Jr.; Schmidt-Kittler, O.; Cummins, J.M.; DeLong, L.; Cheong, I.; Rago, C.; Huso, D.L.; Lengauer, C.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V.E. *Cancer Cell* 2005, 7, 561-573. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells.

25 Samuels, Y.; Ericson, K. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82. Oncogenic PI3K and its role en cancer.

Samuels, Y.; Wang, Z.; Bardelli, A.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Yan, H.; Gazdar, A.; Powell, S.M.; Riggins, G.J.; Willson, J.K.V.; Markowitz, S.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V.E. *Science* 2004, 304, 554. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene en human cancers.

30 Scheid, M.P.; Marignani, P.A.; Woodgett, J.R. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260. Multiple fosfoinositide 3-kinase-dependent steps en activation of protein kinase B.

Schultz, R.M.; Merriman, R.L.; Andis, S.L.; Bonjouklian, R.; Grindey, G.B.; Rutherford, P.G.; Gallegos, A.; Massey, K.; Powis, G. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-1139. In vitro and en vivo antitumor activity of the fosfatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin.

35 Segrelles, C.; Moral, M.; Lara, M.F.; Ruiz, S.; Santos, M.; Leis, H.; Garcia-Escudero, R.; Martinez-Cruz, A.B.; Martinez-Palacio, J.; Hernandez, P.; Ballestin, C.; Paramio, J.M. *Oncogene* 2006, 25, 1174-1185. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation.

Sekimoto, T.; Fukumoto, M.; Yoneda, Y. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-fosforilated p27Kip1.

40 Semba, S.; Itoh, N.; Ito, M.; Youssef, E.M.; Harada, M.; Moriya, T.; Kimura, W.; Yamakawa, M. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of fosfatidylinositol 3-OH kinase by CpG hipermetilation en human colorectal carcinoma.

Shayesteh, L.; Lu, Y.; Kuo, W.-L.; Baldocchi, R.; Godfrey, T.; Collins, C.; Pinkel, D.; Powell, B.; Mills, G.B.; Gray, J.W. *Nat. Genet.* 1999, 21,99-102. PIK3CA is implicated as an oncogene en ovarian cancer.

45 Shekar, S.C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajyothi; Cahill, S.M.; Girvin, M.E.; Backer, J.M. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit.

Silvestrini, R.; Zaffaroni, N.; Orlandi, L.; Oriana, S. *Stem Cells* 1993, 11,528-535. In vitro cytotoxic activity of taxol and taxotere on primary cultures and established cell lines of human ovarian cancer.

50 Stahl, J.M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N.R.; Shanmugam, S.; Robertson, G.P. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890. Loss of PTEN Promotes Tumor Development en Malignant Melanoma.

- Stambolic, V.; Suzuki, A.; De La Pompa, J.L.; Brothers, G.M.; Mirtsos, C.; Sasaki, T.; Ruland, J.; Penninger, J.M.; Siderovski, D.P.; Mak, T.W. *Cell* 1998, 95, 29-39. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN.
- 5 Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* 2005, 5, 449-462. Blocking the PI3K/PKB pathway en tumor cells.
- Steck, P.A.; Pershouse, M.A.; Jasser, S.A.; Yung, W.K.A.; Lin, H.; Ligon, A.H.; Langford, L.A.; Baumgard, M.L.; Hattier, T.; Davis, T.; Frye, C.; Hu, R.; Swedlund, B.; Teng, D.H.F.; Tavtigian, S.V. *Nat. Genet.* 1997, 15, 356-362. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated en multiple advanced cancers.
- 10 Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets en cancer.
- Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925. Rapid chromatographic technique for preparative separations con moderate resolution.
- 15 Strickley, R.G. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1999, 53, 324-349. Parenteral formulations of small molecules therapeutics marketed en the United States (1999). Parte I.
- Su, J.D.; Mayo, L.D.; Donner, D.B.; Durden, D.L. *Cancer Res.* 2003, 63, 3585-3592. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment.
- 20 Tanaka, M.; Grossman, H.B. *Gene Therap.* 2003, 10, 1636-1642. In vivo gene therapy of human bladder cancer con PTEN suppresses tumor growth, downregulates fosforilated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin.
- Tang, E.D.; Nunez, G.; Barr, F.G.; Guan, K.-L. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 16741-16746. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt.
- 25 Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N.M.; Cowser, L.M.; Moodie, S.; Stokoe, D. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871. 5' Phospholipid fosfatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cicle arrest en glioblastoma cells.
- Toker, A. *Cell Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779. Phosphoinositides and signal transduction.
- Traer, C.J.; Foster, F.M.; Abraham, S.M.; Fry, M.J. *Bull. Cancer (Paris)* 2006, 93, E53-58. Are class II fosfoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies?
- 30 Vanhaesebroeck, B.; Leeyers, S.J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P.C.; Woscholski, R.; Parker, P.J.; Waterfield, M.D. *Ann. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602. Synthesis and function of 3-fosforilated inositol lipids.
- Vanhaesebroeck, B.; Waterfield, M.D. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases.
- Vivanco, I.; Sawyers, C.L. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501. The fosfatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway en human cancer.
- 35 Vogt, P.K.; Gymnopoulos, M.; Hart, J.R. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009, 19, 12-17. PI3-kinase and cancer: changing accents.
- Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. *Human Mutation* 2005, 25, 322. PIK3CA mutations en advanced ovarian carcinomas.
- 40 Wee, S.; Lengauer, C.; Wiederschain, D. *Curr. Opin. Oncol.* 2008, 20, 77-82. Class IA fosfoinositide 3-kinase isoforms and human tumorigenesis: implications for cancer drug discovery and development.
- West, K.A.; Castillo, S.S.; Dennis, P.A. *Drug Resist. Updates* 2002, 5, 234-248. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance.
- Whyte, D.B.; Holbeck, S.L. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475. Correlation of PIK3Ca mutations con gene expression and drug sensitivity en NCI-60 cell lines.
- 45 Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145. Role of PI3K/Akt signaling en insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion.
- Workman, P. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396. Inhibiting the fosfoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment.



Wu, G.; Xing, M.; Mambo, E.; Huang, X.; Liu, J.; Guo, Z.; Chatterjee, A.; Goldenberg, D.; Gollin, S.M.; Sukumar, S.; Trink, B.; Sidransky, D. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA en human breast cancer.

5 Yap, D.B.; Hsieh, J.K.; Lu, X. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-37302. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation.

Yuan, T.L.; Cantley, L.C. *Oncogene* 2008, 27, 5497-5510. PI3K pathway alterations en cancer: variations on a theme.

10 Yuan, Z.-q.; Feldman, R.I.; Sussman, G.E.; Coppola, D.; Nicosia, S.V.; Cheng, J.Q. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 en Chemoresistance.

Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. *Oncogene* 2004, 23, 786-794. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression en prostate cancer cells.

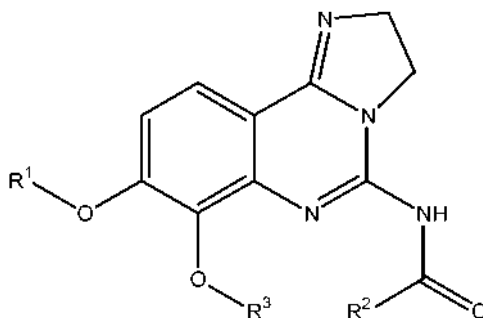
15 Zhao, J.J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O.V.; Mikami, A.; Roberts, T.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 16296-16300. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation.

Zhichkin, P.; Fairfax, D.J.; Eisenbeis, S.A. *Synthesis* 2002, 720-722. A general procedure for la síntesis de 2-substituted pirimidina-5-carboxílico esters.

20 Zhou, B.P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.H.; Hung, M.C. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced fosforilation en HER-2/neu-overexpressing cells.

REIVINDICACIONES

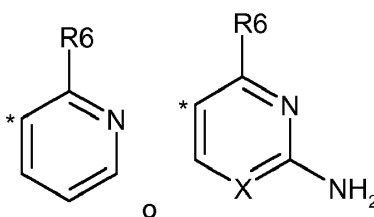
1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que:

- 5  $R^1$  representa  $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5a})$ ;  
 $R^2$  representa un heteroarilo de estructura:



en las que:

- 10 X representa N o  $C-R^6$ ,  
 \* representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto de la estructura de fórmula general (I);

$R^3$  es metilo;

$R^4$  es hidroxilo;

$R^5$  es un átomo de hidrógeno, o un alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ , aril-alquilo  $C_1-C_6$  o alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,

- 15 en la que dicho grupo aril-alquilo  $C_1-C_6$  está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, con  $R^6$ ;  $R^{5a}$  es aril-alquilo  $C_1-C_6$ ,

en la que dicho grupo aril-alquilo  $C_1-C_6$  está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, con  $R^6$ ;

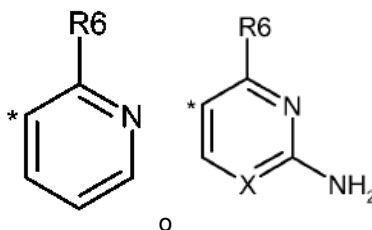
- 20 cada aparición de  $R^6$  puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo;

n es un número entero de 1 y m es un número entero de 1;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular, una sal fisiológicamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 25  $R^1$  representa  $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5a})$ ;  
 $R^2$  representa un heteroarilo de estructura:



en las que:

X representa N o C-R<sup>6</sup>,

\* representa el punto de unión de dicho heteroarilo con el resto de la estructura de fórmula general (I);

R<sup>3</sup> es metilo;

R<sup>4</sup> es hidroxilo;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>5'</sup> es aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

en la que dicho grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido, una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, con R<sup>6</sup>;

cada aparición de R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo;

n es un número entero de 1 y m es un número entero de 1;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular, una sal fisiológicamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que se selecciona del grupo que consiste en:

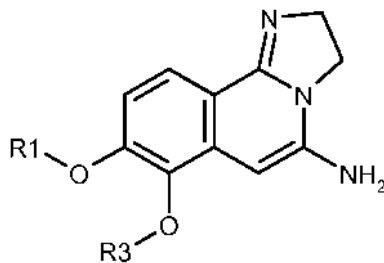
rel-2-Amino-N-(8-[[[(2R)-2-hidroxi-3-[[[(1R)-1-feniletil]amino]propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida

2-Amino-N-(8-[[[(2S)-2-hidroxi-3-[[[(1S)-1-feniletil]amino]propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida

2-Amino-N-(8-[[[(2R)-2-hidroxi-3-[[[(1S)-1-feniletil]amino]propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular, una sal fisiológicamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

4. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XI):



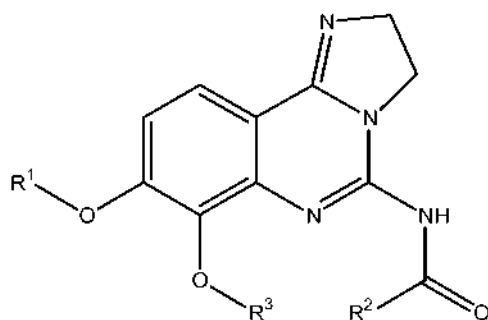
(XI)

en la que R1 y R3 son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, reaccione con un compuesto de fórmula general (XIa):

R<sup>2</sup>COOH

(XIa),

en la que R2 es como se define para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5 5. Un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

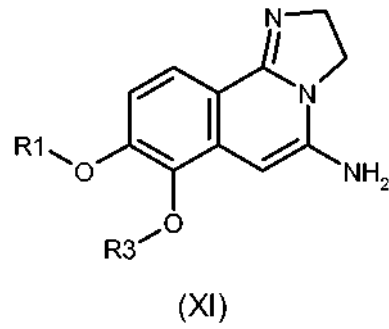
10 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Una combinación farmacéutica que comprende:

15 - uno o más compuestos de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y  
 20 - uno o más agentes seleccionados de: un taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel, o Taxol; una epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona, o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazina; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un anti-andrógeno, tal como Flutamida, acetato de ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino, o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

25 8. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, una respuesta celular inmune inapropiada, o una respuesta celular inflamatoria inapropiada, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta celular inflamatoria inapropiada está mediado por la ruta de PI3K, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

30 9. Un compuesto de fórmula general (XI):



en la que R1 y R3 son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5 10. Uso de compuestos de fórmula general (XI) de acuerdo con la reivindicación 9, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.