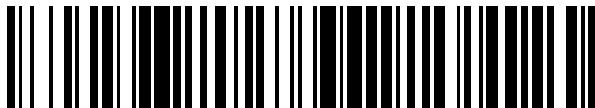


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 641 948**

(51) Int. Cl.:

C07D 265/24 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2010 PCT/GB2010/051221**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011 WO11012883**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010 E 10736797 (1)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2459543**

(54) Título: **Derivados de benzo[e][1,3]oxazin-4-ona como inhibidores de fosfoinositida-3-quinasa**

(30) Prioridad:

**29.07.2009 GB 0913248
09.09.2009 GB 0915789**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2017

(73) Titular/es:

**KARUS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Genesis Building, Library Avenue, Harwell
Campus
Oxfordshire OX11 0SG, GB**

(72) Inventor/es:

**SHUTTLEWORTH, STEPHEN JOSEPH;
SILVA, FRANCK ALEXANDRE;
CECIL, ALEXANDER RICHARD LIAM y
HILL, THOMAS JAMES**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 641 948 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).

DESCRIPCION

Derivados de benzo[e][1,3]oxazin-4-ona como inhibidores de fosfoinositida-3-quinasa

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos nuevos que actúan como inhibidores de fosfoinositida-3-quinasas (PI3Ks), particularmente de la subfamilia de clase IA, y por lo tanto tienen utilidad terapéutica.

Antecedentes de la invención

Las fosfoinositida-3-quinasas (PI3Ks) constituyen una familia de lípidos quinasas implicadas en la regulación de una red de rutas de transducción de señal que controlan una variedad de procesos celulares. Las PI3Ks se clasifican en cuatro subfamilias distintas, denominadas clase I, II, III y IV, basadas en sus especificidades de sustrato. De estas, las PI3Ks de clase IA poseen una subunidad catalítica p110 α , p110 β , o p110 δ complejada con una de las tres subunidades reguladoras p85 α , p85 β o p55 δ . Existe una única PI3Ks de clase IB, que comprende una subunidad catalítica p110 γ y una subunidad reguladora p101. Las PI3Ks de clase IA se activan mediante tirosina-quininasas receptoras, receptores antígenos, receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), y receptores de citoquinas, y la PI3K de clase IB se activa con GPCRs. Las PI3Ks de clase IA generan principalmente fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P3), un mensajero secundario que activa la diana de vías descendentes AKT. Las consecuencias de la activación biológica de AKT incluye la progresión, proliferación, supervivencia y crecimiento tumoral, y hay evidencias significantes que sugieren que la ruta PI3K/AKT está desregulada en muchos cánceres humanos. Adicionalmente, la actividad de PI3K ha sido implicada en endocrinología, enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunes e inflamación. Así pues, los compuestos que son capaces de modular PI3K tienen un importante potencial terapéutico.

El documento WO08/064018 describe compuestos para inhibir la actividad de PI3K-delta.

Sumario de la invención

La presente invención es un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1.

Descripción de las realizaciones preferidas

Tal como se usa en este texto, alquilo significa un grupo alquilo C₁-C₆, que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un resto alquilo C₁-C₄. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo y t-butilo.

Tal como se usa en este texto, alquenilo significa un grupo alquenilo C₂-C₆. Preferiblemente, es un grupo alquenilo C₂-C₄. Se prefiere que los radicales alquenilo sean mono- o di-saturados, más preferiblemente monosaturados. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo y 1-buteno.

Tal como se usa en este texto, alquinilo significa un grupo alquinilo C₂-C₆ que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un grupo o resto alquinilo C₂-C₄.

Tal como se usa en este texto, arilo significa un radical aromático monovalente monocíclico, bicíclico, o tricíclico, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, que puede estar opcionalmente sustituido tal como se define en la reivindicación 1.

Más preferiblemente, R² es un arilo sustituido con al menos un grupo que contiene nitrógeno y al menos un halógeno.

Más preferiblemente, el grupo que contiene nitrógeno es amino.

Preferiblemente, el halógeno es flúor.

Preferiblemente, X es CH.

Preferiblemente, R³ es H.

Preferiblemente, el compuesto tiene la estructura A o B, tal como se define en los ejemplos.

Los compuestos definidos en este texto son útiles en terapia. Preferiblemente, la terapia es para cáncer, enfermedad cardiovascular, trastornos inmunes, y desorden inflamatorio o una enfermedad del sistema endocrino.

Una composición farmacéutica de la invención contiene típicamente hasta 85% en peso de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta 50% en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y libres de pirógeno. Además, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención contienen típicamente un compuesto de la invención que es un isómero óptico

sustancialmente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

- Tal como se usa en este texto, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ambos ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico y ácidos orgánicos como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, salicílico, esteárico, bencenosulfónico o *p*-toluensulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (p.ej. sodio o potasio) y de metal alcalinotérreo (p.ej. calcio o magnesio) y bases orgánicas como alquil-aminas, aril-aminas o aminas heterocíclicas.
- 10 Con el fin de evitar dudas, la presente invención abarca profármacos que reaccionan *in vivo* para dar un compuesto de la presente invención.
- Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante rutas sintéticas que serán evidentes para los expertos en la técnica, p.ej. basados en los Ejemplos.
- 15 Los compuestos de la invención y composiciones que los comprenden pueden administrarse en una variedad de formas de dosis. En una realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención puede formularse en un formato adecuado para administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica o administración por inhalación o por suppositorio. Las rutas típicas de administración son la administración parenteral, intranasal o transdérmica o administración por inhalación.
- 20 Los compuestos de la invención pueden administrarse oralmente, por ejemplo, como comprimidos, troches, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son composiciones adecuadas para administración oral, por ejemplo comprimidos o cápsulas.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o mediante técnicas de infusión. Los compuestos pueden administrarse también como supositorios.
- 25 Los compuestos de la invención pueden administrarse también por inhalación. Una ventaja de las medicaciones inhaladas es su distribución directa en el área de aporte rico en sangre en comparación con muchas medicaciones tomadas por vía oral. Por ello, la absorción es muy rápida ya que los alveolos tienen una enorme área superficial y un aporte rico en sangre y se evita el metabolismo de primer paso. Otra ventaja puede ser para tratar enfermedades del sistema pulmonar, de modo que los fármacos administrados por inhalación los suministra en la proximidad de las células que se requiere tratar.
- 30 La presente invención proporciona también un dispositivo de inhalación que contiene tal composición farmacéutica. Típicamente, dicho dispositivo es un inhalador de dosis medida (MDI), que contiene un propelente químico aceptable farmacéuticamente para empujar la medicación fuera del inhalador.
- 35 Los compuestos de la invención pueden administrarse también por administración intranasal. El tejido altamente permeable de la cavidad nasal es muy receptivo a la medicación y la absorbe rápidamente y eficazmente, más que los fármacos en forma de comprimidos. La administración nasal del fármaco es menos dolorosa e invasiva que las inyecciones, generando menos ansiedad entre los pacientes. Mediante este método la absorción es muy rápida y el metabolismo de primer paso se evita habitualmente, reduciendo de este modo la variabilidad entre pacientes. Además, la presente invención proporciona también un dispositivo intranasal que contiene tal composición farmacéutica.
- 40 Los compuestos de la invención pueden administrarse también por administración transdérmica. Por lo tanto la presente invención proporciona también un parche transdérmico que contiene un compuesto de la invención.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse también por administración sublingual. Por lo tanto la presente invención proporciona también un comprimido sublingual que comprende un compuesto de la invención.
- 45 Un compuesto de la invención puede formularse también con un agente que reduce la degradación de la sustancia mediante procesos otros que el metabolismo normal del paciente, tal como agentes antibacterianos, o inhibidores de enzimas proteasas que pueden estar presentes en el paciente o en organismos commensurales o parásitos que viven sobre o en el paciente, y que son capaces de degradar el compuesto.
- Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser siropes, emulsiones y suspensiones.
- 50 Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metil-celulosa, carboximetil-celulosa, o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramuscular pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p.ej. agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p.ej. propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloruro de lidocaína.

Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas.

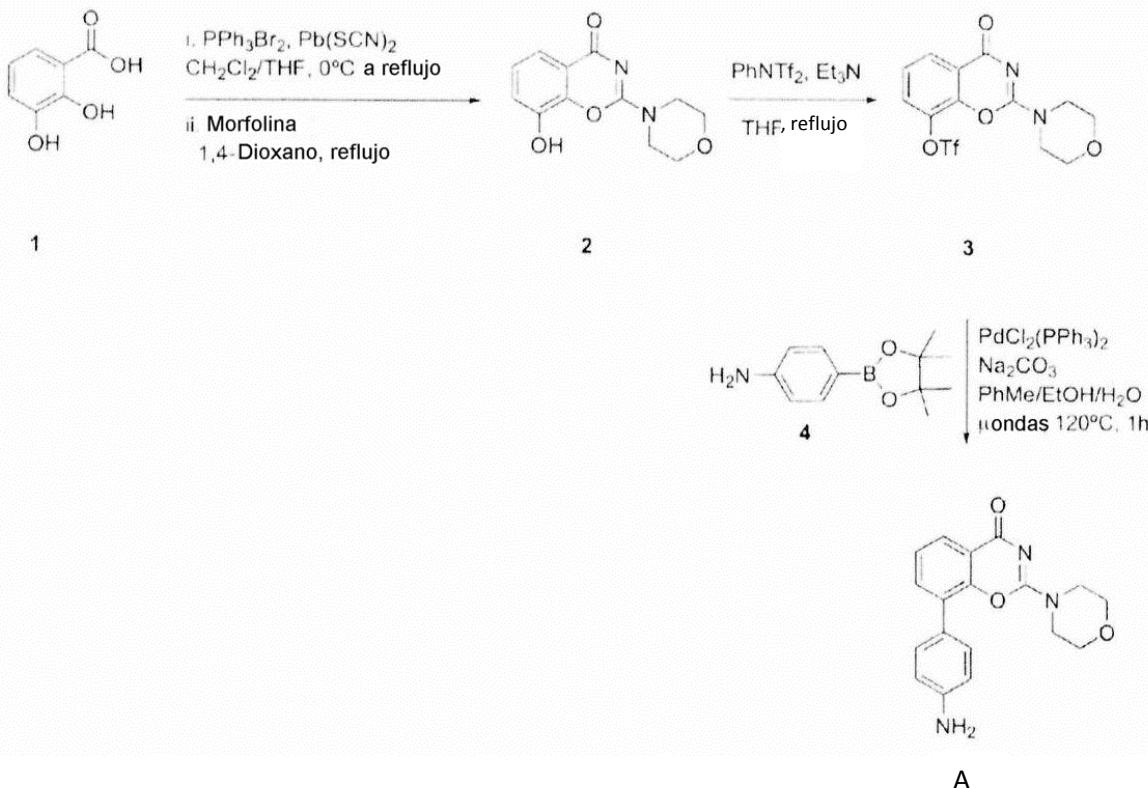
- 5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en ambos tratamiento y prevención de cáncer y pueden usarse en una monoterapia o en una terapia en combinación. Cuando se usa en una terapia en combinación, los compuestos de la presente invención se usan típicamente junto con compuestos químicos pequeños como complejos de platino, antimetabolitos, inhibidores de ADN topoisomerasa, radiación, terapias basadas en anticuerpos (por ejemplo herceptina y rituximab), vacunación anticáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias hormonales o terapia de citoquinas.
- 10 En una realización de la invención un compuesto de la invención se usa en combinación con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico en el tratamiento de un cáncer. Los ejemplos de tales agentes quimioterapéuticos o antineoplásicos incluyen complejos de platino que incluyen cisplatino y carboplatino, mitoxantrona, alcaloides de la vinca por ejemplo vincristina y vinblastina, antibióticos antraciclina por ejemplo daunorubicina y doxorubicina, agentes alquilantes por ejemplos clorambucilo y melfalan, taxanos por ejemplo paclitaxel, antifolatos por ejemplo metotrexato y tomudex, epipodofilotoxinas por ejemplo etopósido, camptotecinas por ejemplo irinotecan y su metabolito activo SN38 e inhibidores de la metilación del ADN por ejemplo los inhibidores de la metilación del ADN descritos en el documento WO02/085400.
- 15 Según la invención, por lo tanto, se proporcionan los productos que contienen un compuesto de la invención y otro agente quimioterapéutico o antineoplásico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para aliviar un cáncer. También se proporciona según la invención el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio de cáncer por coadministración con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico. El compuesto de la invención y dicho otro agente pueden administrarse en cualquier orden. En ambos casos el compuesto de la invención y el otro agente pueden administrarse juntos o, si es separadamente, en cualquier orden determinado por un médico.
- 20 25 Los inhibidores de PI3K de la presente invención pueden usarse también para tratar la proliferación anormal de células debido a las lesiones en el tejido corporal durante la cirugía. Estas lesiones pueden aparecer como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos como la cirugía de articulaciones, cirugía de intestino, y cicatriz queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico que pueden tratarse usando inhibidores de PI3K de la presente invención incluyen el enfisema. Los trastornos del movimiento repetitivo que puede tratarse usando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno proliferativo celular que puede tratarse usando la invención es un tumor óseo.
- 30 35 40 Las respuestas proliferativas asociadas con el trasplante de órgano que pueden tratarse usando inhibidores de PI3K de la invención incluyen las respuestas proliferativas que contribuyen al potencial rechazo de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden ocurrir durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón, y otros órganos corporales o sistemas de órganos.
- 45 50 55 Las angiogénesis anormales que pueden tratarse usando esta invención incluyen aquellas angiogénesis anormales que acompañan la artritis reumatoide, edema y lesión de cerebro relacionado con la isquemia-reperfusión, isquemia cortical, hiperplasia de ovario e hipervascularidad, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética, y otras enfermedades angiogénicas oculares como la retinopatía de la prematuridad (fibroplasia retroental), degeneración macular, rechazo de injerto corneal, glaucoma neurovascular y síndrome de Oster Webber.
- Los ejemplos de enfermedades asociadas con las angiogénesis no controladas que pueden tratarse según la presente invención incluyen, sin ser limitante, neovascularización retinal/coroidal y neovascularización corneal. Los ejemplos de enfermedades que incluyen algún componente de neovascularización retinal/coroidal incluyen, sin ser limitante, las enfermedades de Best, miopía, fofetas ópticas, enfermedades de Stargardt, enfermedad de Paget, oclusión de venas, oclusión de arterias, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, enfermedades obstructivas de la carótida como pseudoxantoma elástico, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritomatoso sistémico, retinopatía de la prematuridad, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedades de Bechet, infecciones que causan retinitis o croiditis, presunta histoplasmosis ocular, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, trauma y complicaciones post- láser, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso que incluyen todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa. Los ejemplos de neovascularización corneal incluyen, sin ser limitante, la queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, exceso de uso de lentillas, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca pterigión, síndrome de Sjogren, acné rosácea, flictenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, rechazo de injerto de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial perifigoides, glaucoma neovascular y fibroplasia retroental, sífilis, infecciones micobacterianas, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones de herpes simple, infecciones de herpes zoster, infecciones de protozoos y sarcoma de Kaposi.

- Las enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con la angiogénesis no controlada pueden tratarse también usando inhibidores de PI3K de la presente invención. La inflamación crónica depende de una formación continua de brotes capilares para mantener una afluencia de células inflamatorias. La afluencia y presencia de las células inflamatorias producen granulomas y de este modo mantiene el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de PI3K solo o junto con otros agentes anti-inflamatorios puede prevenir la formación de los granulomas y de este modo aliviar la enfermedad. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, sin ser limitantes, las enfermedades de intestino inflamado como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, sarcoidosis, psoriasis, sarcoidosis, y artritis reumatoide.
- Las enfermedades inflamatorias del intestino como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se caracterizan por la inflamación y angiogénesis crónicas en varios sitios en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn tiene lugar como una enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta más comúnmente el ileón distal y colon pero también puede ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y el área perineal. Los pacientes con la enfermedad de Crohn tienen generalmente diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso y distensión abdominal. La colitis ulcerosa también es una enfermedad crónica, no específica, inflamatoria y ulcerosa que alcanza la mucosa colónica y se caracteriza por la presencia de diarrea sanguinaria. Estas enfermedades inflamatorias del intestino están causadas generalmente por una inflamación granulomatosa crónica a lo largo del tracto gastrointestinal, que implica nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debería inhibir la formación de los brotes y prevenir la formación de granulomas. Las enfermedades inflamatorias del intestino muestran también manifestaciones extra intestinales, como lesiones en la piel. Tales lesiones se caracterizan por la inflamación y angiogénesis y pueden ocurrir en muchos sitios diferentes del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis mediante inhibidores de PI3K según la presente invención puede reducir la afluencia de células inflamatorias y previene la formación de lesiones.
- La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como un trastorno granulomatoso multisistema. Los granulomas de esta enfermedad pueden formarse en cualquier sitio en el cuerpo. Por ello, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y si la enfermedad está activa. Los granulomas son creados por los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Usando los inhibidores de PI3K de la presente invención para inhibir la angiogénesis, se puede inhibir tal formación de granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de varios tamaños. El tratamiento usando estos inhibidores solos o junto con otros agentes anti-inflamatorios podría prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar el alivio de los síntomas al paciente.
- La artritis reumatoide (RA por sus siglas en inglés) es también una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una inflamación no específica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el recubrimiento sinovial de las articulaciones conducen a la angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies de oxígeno reactivas que conducen al crecimiento de pannus y destrucción del cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente, y ayudar a mantener, el estado inflamado crónicamente de la artritis reumatoide. El tratamiento usando inhibidores de PI3K según la presente invención, solos o junto con otros agentes anti-RA puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

La presente invención será ilustrada ahora mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Compuesto A) 8-(4-aminofenil)-2-morfolino-4H-benzo[e][1,3]oxazin-4-ona



(2): 8-Hidroxi-2-morfolin-4-il-benzo[e][1,3]oxazin-4-ona

Sobre una suspensión de $\text{Pb}(\text{SCN})_2$ (3,16 g, 9,8 mmoles, 1,5 eq) en CH_2Cl_2 (50 mL) a 0°C se añadió una solución de PPh_3Br_2 (3,3 g, 7,8 mmoles, 1,2 eq) en CH_2Cl_2 (40 mL) bajo Ar(g). Después de 5 min., se añadió lentamente una solución de ácido 2,3-dihidroxibenzoico (1,0 g, 6,5 mmoles, 1 eq) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (40 mL, 4:1), y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 1 h antes de ponerse a reflujo durante 3h adicionales. La solución resultante se filtró y el filtrado se lavó con CH_2Cl_2 y acetona caliente. El disolvente se retiró a vacío para dar un sólido amarillo pálido (4,0 g). Luego se añadió dioxano (30 mL), seguido de morfolina (6 mL, 65 mmoles, 10 eq). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4h. Luego el disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó luego mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (19:1 – 9:1) para dar 2 como un sólido amarillo pálido (1,53 g, 95%); ^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + 10\%$ de MeOD) δH : 7,35 – 7,41 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,72 – 3,79 (m, 4H), 3,64 – 3,70 (m, 4H). MS (ES^+) 271,0 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(3): 2-Morfolin-4-il-4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

Sobre una solución de 2 (1,43 g, 5,77 mmoles, 1 eq) y N-feniltriflimida (3,50 g, 9,80 mmoles, 1,7 eq) en THF (20 mL) se añadió Et₃N (2,36 mL, 17,3 mmoles, 3 eq) bajo Ar(g). La mezcla de reacción se puso a refljo durante 4h, luego se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó luego mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (1:0 – 19:1) para dar 3 como un sólido blanco (1,71 g, 78%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δH: 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,91 – 3,98 (m, 2H), 3,80 – 3,88 (m, 6H). MS (ES⁺) 403,0 (100%, [M+Na]⁺).

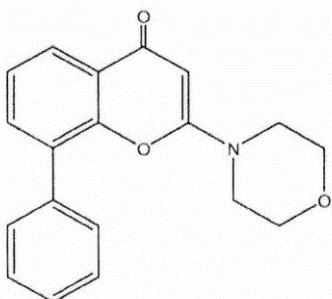
(Compuesto A): 8-(4-amino-fenil)-2-morfolino-4-il-benzo[e][1,3]oxazin-4-ona

Se cargó un matraz con 3 (100 mg, 0,26 mmoles, 1 eq) seguido de 4-(4,4,5,5-etrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina, 4 (63 mg, 0,29 mmoles, 1,1 eq), bicarbonato de sodio (83 mg, 0,79 mmoles, 3 eq) y PdCl₂(PPh₃)₂ (9,2 g, 0,01 mmoles, 5% molar). Se añadió una mezcla de PhMe (2 mL), EtOH (1 mL) y H₂O (0,5 mL) y el sistema se puso a reflujo bajo Ar. La mezcla de reacción se calentó luego en un reactor para microondas durante 1 h a 120°C. La mezcla se particionó entre CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y H₂O (5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó luego mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (49:1 – 19:1) para dar el producto A, como un sólido blanco (26 mg, 31%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δH: 8,08 (dd, J= 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J= 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 3,81 – 3,96 (m, 4H), 3,68 – 3,79 (m, 4H), 3,59 (sa, 2H). MS (ES⁺) 324,1 (100%, [M+H]⁺).

Datos bioquímicos

- 5 El compuesto A muestra una mayor selectividad frente a PI3K de clase IA/IB comparado con el inhibidor estándar industrial, LY294002, que tiene la estructura

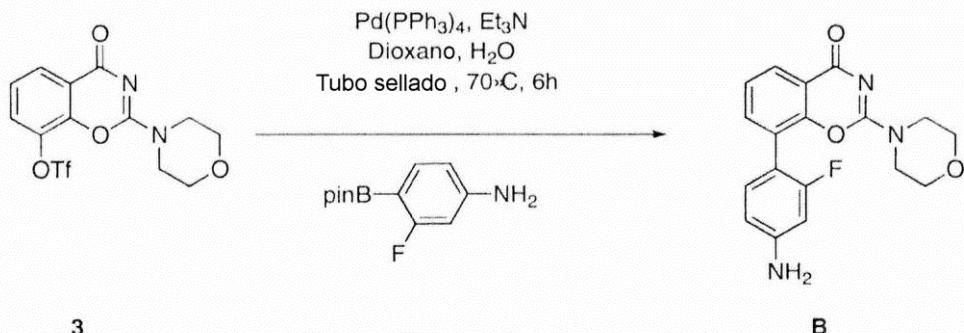


Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

Comp/Actividad bioquímica	IC50 PI3K-p110β (uM) (Enzima de clase IA)	IC50 PI3K-p110γ (uM) (Enzima de clase IB)
Compuesto A	2,34	20,5
LY294002	1,70	4,11

10

Compuesto B) 8-(4-amino-2-fluoro-fenil)-2-morfolino-4-il-benzo[e][1,3]oxazin-4-ona



3

B

Sobre una mezcla de 2-morfolin-4-yl-4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-8-yl éster del ácido trifluoro-metanosulfónico, 3 (60 mg, 0,16 mmoles, 1 eq), 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (47 mg, 0,20 mmoles, 1,3 eq), Pd(PPh₃)₄ (7,6 mg, 0,007 mmoles, 5% molar) en dioxano (2 mL), y H₂O (1 mL) se añadió Et₃N (66 mL, 0,48 mmoles, 3 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó en un tubo a presión a 70°C durante 6h. Al enfriar, la solución se particionó entre EtOAc (15 mL) y H₂O (10 mL). La fase acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 5 mL) y DCM (5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a vacío. Luego el residuo se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice con EtOAc:MeOH (1:0 – 13:1) para dar el producto B, como un sólido marrón pálido (47 mg, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ + 10% de MeOD) δH: 7,98 (dd, J= 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J= 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, J= 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J= 12,5, 2,0 Hz, 1H), 3,49 – 3,90 (m, 10H). MS (ES⁺) 342,1 (100%, [M+H]⁺).

ES 2 641 948 T3

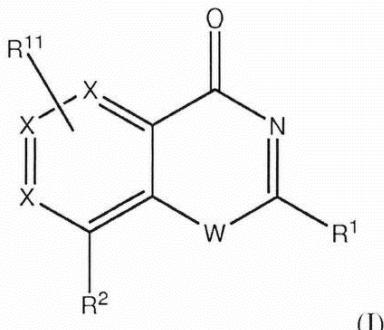
Datos bioquímicos

El compuesto B muestra selectividad para PI3K-p110 β . Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

Comp/Actividad bioquímica	IC50 PI3K-p110 α (uM)	IC50 PI3K-p110 β (uM)	IC50 PI3K-p110 δ (uM)	IC50 PI3K-p110 γ (uM)
Compuesto B	3,406	0,538	1,69	17,780

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

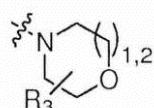


donde

5 W es O;

cada X es independientemente CH o N;

R¹ es



O

10 R³ es H, alquilo C₁-C₆, NH₂, OH, =O o halógeno;

R² es arilo sustituido con al menos un grupo que contiene nitrógeno, en el que el grupo que contiene nitrógeno es amino, C₁-C₆-monoalquilamino, C₁-C₆-bisalquilamino C₁-C₆-acilamino, aminoalquilo C₁-C₆, mono(C₁-C₆-alquil)amino-alquilo C₁-C₆, bis(C₁-C₆-alquil)amino-alquilo C₁-C₆;

R¹¹ está ausente; y

15 donde

arilo significa un radical aromático monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico que puede estar sustituido opcionalmente hasta con cinco sustituyentes, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, C₁-C₃-monoalquilamino, C₁-C₃-bisalquilamino, C₁-C₃-acilamino, aminoalquilo C₁-C₃, mono(C₁-C₃-alquil)amino-alquilo C₁-C₃, bis(C₁-C₃-alquil)amino-alquilo C₁-C₃, C₁-C₃-alquilsulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, C₁-C₃-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, mono-C₁-C₃-alquilaminocarbonilo, bis(C₁-C₃-alquil)aminocarbonilo, -SO₃H, C₁-C₃-alquilsulfonilo, aminosulfonilo, mono-C₁-C₃-alquilaminosulfonilo y bis-C₁-C₃-alquilaminosulfonilo.

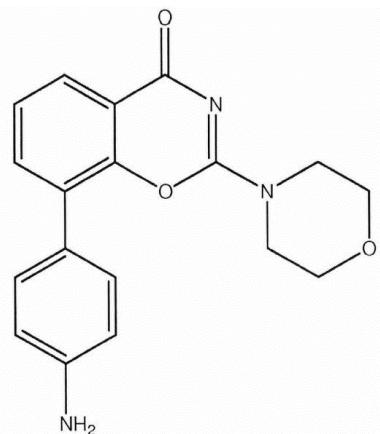
25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R² es un arilo sustituido con al menos un grupo que contiene nitrógeno y al menos un halógeno.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el grupo que contiene nitrógeno es amino.

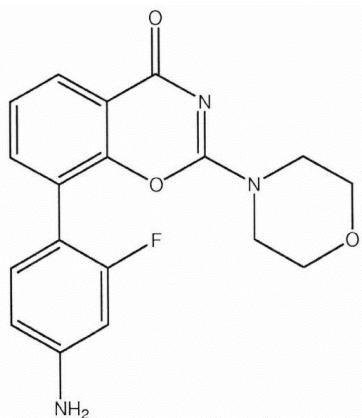
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el halógeno es flúor.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde X es CH.

30 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene la estructura:



7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene la estructura:



- 5 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en terapia.
9. Un compuesto para uso según la reivindicación 8, donde la terapia es para cáncer, enfermedad cardiovascular, trastornos inmunes, un trastorno inflamatorio o una enfermedad del sistema endocrino.