

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 012**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2011 PCT/EP2011/069634**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12062745**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 11784977 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2638044**

54 Título: **2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]quinazolinas sustituidas con alcoxi**

30 Prioridad:

**11.11.2010 US 412508 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.12.2017**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SCOTT, WILLIAM, JOHNSTON;  
MÖWES, MANFRED;  
BÖMER, ULF;  
MÖNNING, URSULA y  
LIU, NINGSHU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 646 012 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]quinazolinas sustituidas con alcoxi

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinolinas sustituidas con arilaminoalcohol, (en lo sucesivo en el presente compuesto denominadas como "compuestos de fórmula general (I)") tal como se describe y se define en el presente documento, a procedimientos para preparar dichos compuestos, a intermediarios 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 la profilaxis de una enfermedad, en particular, de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, como un agente  
10 único o en combinación con otros principios activos.

**Antecedentes de la invención**

15 En la última década, el concepto de desarrollar medicamentos anticancerígenos que se dirigen a las proteínas cinasas activas de manera anómala ha llevado 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 de PI3K de las cinasas lipídicas genera 3'-fosfoinosítidos que se unen a y activan una variedad de dianas celulares, iniciando una amplia variedad de cascadas de transducción de señal (Vanhaesebroeck y col., 2001; Toker, 2002; Pendaries y col., 2003; Downes y col., 2005). Estas cascadas, en última instancia, inducen cambios en múltiples procedimientos celulares, incluyendo la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación, el tráfico de vesículas, la migración y la quimiotaxia.

20 Las PI3K se pueden dividir en tres clases diferentes basándose en las diferencias tanto en su estructura como en el sustrato de preferencia. Aunque los miembros de la familia de la clase II de las PI3K están implicados en la regulación del crecimiento tumoral (Brown y Shepherd, 2001; Traer y col., 2006), la mayor parte de la investigación se ha centrado en las enzimas de la clase I y su papel en el cáncer (Stauffer y col., 2005; Stephens y col., 2005; Vivanco y 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 diferentes basándose en las diferencias de composición de la subunidad proteica. Las PI3K de clase I<sub>A</sub> están comprendidas por una subunidad catalítica p110 (p110 $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\delta$ ) heterodimerizada con un miembro de la familia de la subunidad reguladora p85. Por el contrario, la subunidad catalítica de la PI3K de la clase I<sub>B</sub> (p110 $\gamma$ ) heterodimeriza con una subunidad reguladora p101 diferente (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 las p110 de la clase I<sub>A</sub>, pero carece del sitio de unión de p85 en N-terminal (Domin y Waterfield, 1997). Aunque es similar a la estructura general, la homología entre las subunidades p110 catalíticas es de baja a moderada. La homología más alta entre las isoformas de PI3K es en el hueco de cinasa del dominio cinasa.

35 Las isoformas de PI3K de clase I<sub>A</sub> asociadas con los receptores de tirosina cinasa (RTK) activados (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), mediante sus subunidades reguladoras de p85 que dan como resultado la estimulación de la actividad cinasa lipídica. Se ha demostrado que la activación de la actividad de la cinasa lipídica de las isoformas p110 $\beta$  y p110 $\gamma$  tiene lugar como 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).  
40 Por el contrario, las isoformas p110 $\alpha$  y p110 $\delta$  presentan actividad oncogénica independiente de la unión de ras, mediante 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>] a PI(3,4,5)P<sub>3</sub> [PIP<sub>3</sub>]. La producción de PIP<sub>3</sub> mediante PI3K afecta a múltiples procedimientos de señalización que regulan y coordinan los puntos finales biológicos de la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación y la migración. La PIP<sub>3</sub> se une mediante proteínas que contienen el dominio con homología a la Pleckstrina (PH, del inglés *Pleckstrin-Homology*), que incluye la cinasa dependiente de fosfoinosítido, PDK1 y el producto del protooncogen Akt, localizándose estas proteínas en regiones de transducción activa de señal y también contribuyendo de manera directa a su activación (Klippel y col., 1997; Fleming y col., 2000; Itoh y Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Esta colocalización de PDK1 con Akt facilita la fosforilación y la activación de Akt. La fosforilación del extremo carboxilo terminal de Akt en Ser<sup>473</sup> promueve la fosforilación de Thr<sup>308</sup> en el bucle de activación de Akt (Chan y Tsichlis, 2001; Hodgkinson y col., 2002; Scheid y col., 2002; Hresko y col., 2003). Una vez activa, Akt fosforila y regula múltiples cinasas reguladoras de vías que influyen directamente la progresión del ciclo celular y la supervivencia celular.

55 Muchos de los efectos de la activación de Akt están mediados mediante su regulación negativa de vías que afectan a la supervivencia celular y que frecuentemente están disreguladas en cáncer. Akt promueve la supervivencia de células tumorales mediante componentes reguladores de la maquinaria apoptótica y del ciclo celular. Akt es una de varias cinasas que fosforilan e inactivan proteínas proapoptóticas BAD (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).

Akt afecta a la transcripción génica a varios niveles. La fosforilación mediada por Akt de la ubiquitina ligasa E3 MDM2 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. La MDM2 nuclear dirige el supresor de tumor p53 para la degradación, un procedimiento que se puede bloquear mediante LY294002 (Yap y col., 2000; Ogawara y col., 2002). La regulación negativa de p53 mediante MDM2 afecta negativamente a la transcripción de los genes proapoptóticos regulados por p53 (por ejemplo, Bax, fas, PUMA y DR5), el inhibidor del ciclo celular, p21<sup>Cip1</sup> y el supresor de tumor 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 Forkhead FKHR, FKHL y AFX (Kops y col., 1999; Tang y col., 1999) facilita su unión a proteínas 14-3-3 y su exportación desde el núcleo celular hasta el citosol (Brunet y col., 1999). Esta inactivación funcional de la actividad de Forkhead también afecta a la transcripción génica proapoptótica y proangiogénica que incluye la transcripción del ligando de Fas (Ciechomska y col., 2003) Bim, un miembro de la familia proapoptótica de las Bcl-2 (Dijkers y col., 2000) y el antagonista de la angiopoyetina-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly y col., 2004). Los factores de transcripción Forkhead regulan la expresión del inhibidor p27<sup>Kip1</sup> de cinasa dependiente de ciclina (Cdk). 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 ha comunicado que Akt también fosforila p21<sup>Cip1</sup> en Thr<sup>145</sup> y p27<sup>Kip1</sup> en Thr<sup>157</sup>, facilitando su asociación con proteínas 14-3-3, dando como resultado la exportación nuclear y la retención citoplasmática, previniendo 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 y Makarov, 1999), lo que lleva a la fosforilación y 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 vía PI3K/Akt también se enlaza a la supresión de la apoptosis mediante las MAP cinasas JNK y p38<sup>MAPK</sup> que se asocian con la inducción de la apoptosis. Se considera que Akt suprime la señalización de JNK y p38<sup>MAPK</sup> mediante la fosforilación e inhibición de dos cinasas reguladoras de JNK/p38, la cinasa de regulación de la señal apoptótica 1 (ASK1, del inglés *Apoptosis Signal-regulating Kinase 1*) (Kim y col., 2001; Liao y Hung, 2003; Yuan y col. 2003), cinasa de linaje mixto 3 (MLK3, del inglés *Mixed Lineage Kinase 3*) (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 es requerida por estos agentes para inducir muerte celular (revisado en Olson y Hallahan, 2004). Por lo tanto, los inhibidores de la vía PI3K pueden promover las actividades de los fármacos citotóxicos coadministrados.

Un papel adicional para la señalización de PI3K/Akt implica la regulación de la progresión del ciclo celular mediante la modulación de la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3, del inglés *Glycogen Synthase Kinase 3*). La actividad de GSK3 es elevada en células quiescentes, en las que fosforila ciclina D<sub>1</sub> en Ser<sup>286</sup>, dirigiéndose a la proteína para la ubiquitinación y degradación (Diehl y col., 1998) y bloqueando la entrada en fase S. Akt inhibe la actividad de GSK3 mediante la fosforilación en Ser<sup>9</sup> (Cross y col., 1995). Esto da como resultado el aumento 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 mediante la activación de la vía de señalización de wnt/beta-catenina (Abbosh y Nephew, 2005; Naito y col., 2005; Wilker y col., 2005; Segrelles y col., 2006). La fosforilación de GSK3 mediada por Akt da como resultado la estabilización y la localización nuclear de la proteína beta-catenina, que a su vez lleva a un aumento de la expresión de c-myc y ciclina D1, dianas de la vía beta-catenina/Tcf.

Aunque la señalización de PI3K se utiliza por muchas de las redes de transducción de señales asociadas tanto con oncogenes como con genes supresores de tumores, se ha asociado de manera directa a PI3K y su actividad con el cáncer. La sobreexpresión de las isoformas p110α y p110β se ha observado en los tumores de vejiga y de colon y en las líneas celulares, y la sobreexpresión generalmente se correlaciona con una elevada actividad de PI3K (Bénistant y col., 2000). La sobreexpresión de p110α también se ha comunicado en tumores de ovario y de cuello uterino y en líneas de células tumorales, así como en carcinomas pulmonares de células escamosas. La sobreexpresión de p110α en líneas tumorales de cuello uterino y de ovario se asocia con un aumento de la actividad de PI3K (Shayesteh y col., 1999; Ma y col., 2000). La elevada actividad de PI3K se ha observado en carcinomas colorrectales (Phillips y col., 1998) y se ha observado una elevada expresión en carcinomas de mama (Gershtein y col., 1999).

En los últimos años, las mutaciones somáticas en el gen que codifica p110α (PIK3CA) se han identificado en numerosos cánceres. Los datos recogidos hasta la fecha sugieren que PIK3CA está mutado 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 de estómago (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 y Holbeck, 2006) y hasta el 40 % de los cánceres de endometrio (Oda y col., 2005). Las mutaciones de PIK3CA se han comunicado en oligodendroma, astrocitoma, meduloblastoma y tumores de tiroides también (Broderick y col., 2004; Garcia-Rostan y col., 2005). Basándose en la alta frecuencia observada de la mutación, PIK3CA es uno de los dos genes mutados más frecuentemente asociados con cáncer, siendo el otro K-ras. Más del 80 % de las mutaciones de PIK3CA se agrupan en dos regiones de la proteína, los dominios helicoidal (E545K) y catalítico (H1047R). El análisis bioquímico y los estudios de expresión de proteínas han

demostrado que ambas mutaciones llevan a un aumento de la actividad catalítica constitutiva de p110 $\alpha$  y son, de hecho, oncogénicos (Bader y col., 2006; Kang y col., 2005; Samuels y col., 2005; Samuels y Ericson, 2006). Recientemente, se ha comunicado que los fibroblastos de embriones de ratones con genes suprimidos PIK3CA son deficientes en la señalización aguas abajo desde diversos receptores de factor de crecimiento (IGF-1, insulina, PDGF, EGF) y son resistentes a la transformación mediante una variedad de RTK oncogénicos (IGFR, EGFR de tipo silvestre y mutantes de activación somática de EGFR, Her2/Neu) (Zhao y col., 2006).

Los estudios funcionales de PI3K *in vivo* han demostrado que la regulación negativa de p110 $\beta$  mediada por ARNsi inhibe tanto la fosforilación de Akt como el crecimiento de células tumorales HeLa en ratones desnudos (Czuderna y col., 2003). En experimentos similares, también se demostró que la regulación negativa de p110 $\beta$  mediada por ARNsi inhibe el crecimiento de células de glioma malignas *in vivo* e *in vitro* (Pu y col., 2006). La inhibición de la función de PI3K mediante 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 en una serie de células cancerosas varias mutaciones somáticas en los genes que codifican las subunidades reguladoras p85 $\alpha$  y p85 $\beta$  de PI3K que da como resultado una elevada actividad de cinasa lipídica (Janssen y col., 1998; Jimenez y col., 1998; Philp y col., 2001; Jucker y col., 2002; Rahimi y col., 2005). Los anticuerpos neutralizantes de PI3K también bloquean la mitogénesis y pueden inducir apoptosis *in vitro* (Roche y col., 1994; Roche y col., 1998; Bénistant y col., 2000). Los estudios *in vivo* de prueba de principio que usan los inhibidores de PI3K LY294002 y wortmanina, demuestran que la inhibición de la señalización de PI3K ralentiza *in vivo* el crecimiento tumoral (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 asocian con la resistencia tanto a las dianas (tales como imatinib y tratsuzumab) como a las estrategias quimioterapéuticas citotóxicas, 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 lleva a la expresión de proteína 1 resistente a multifármacos (MRP-1, del inglés *multidrug resistant protein-1*) en células cancerosas 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 se acentúa además por los hallazgos de que el supresor de tumor PTEN, una fosfatasa PI(3)P, está entre los genes más comúnmente inactivados en los 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 $_3$  a PI(4,5)P $_2$  antagonizando de este modo la señalización dependiente de PI3K. Las células que contienen PTEN inactiva de manera funcional tienen niveles elevados de PIP $_3$ , niveles altos de actividad de señalización de PI3K (Haas-Kogan y col., 1998; Myers y col., 1998; Taylor y col., 2000), elevado potencial proliferativo y una reducida sensibilidad a estímulos proapoptóticos (Strambolic y col., 1998). La reconstitución de una PTEN funcional suprime la señalización de PI3K (Taylor y col., 2000), inhibe el crecimiento celular y vuelve a sensibilizar a las células para los estímulos proapoptóticos (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 a las células frente a agentes citotóxicos (Tanaka y Grossman, 2003).

Las aportaciones de la señalización a las PI3K de clase I son diversas y se pueden deducir mediante análisis genéticos. Por lo tanto, la activación de AKT se vio afectada en los fibroblastos embrionarios murinos deficientes en p110 $\alpha$  (MEF) tras la estimulación por los ligandos clásicos del receptor de tirosina quinasa (RTK) (por ejemplo, EGF, insulina, IGF-1 y PDGF) (Zhao y col., 2006). Sin embargo, los MEF en los que p110 $\beta$  es ablacionado o reemplazado por un alelo inactivo 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, se requiere la actividad catalítica de p110 $\beta$  para la activación de AKT en respuesta a los ligandos GPCR (tales como LPA). Como tal, parece que p110 $\alpha$  lleva la mayoría de la señal de PI3K en la señalización clásica de RTK y es responsable del crecimiento de células tumorales, la proliferación, la supervivencia, la angiogénesis y el metabolismo, mientras que p110 $\beta$  media la señalización de GPCT de mitógenos y quimiocinas y, por tanto, puede regular la proliferación de células tumorales, el metabolismo, la inflamación y la invasión (Vogt y col., 2009; Jia y col., 2009).

La mutación del gen que codifica p110 $\beta$  es rara en tumores, pero la amplificación de PI3K $\beta$  se ha descubierto en muchos tumores (Benistant y col., 2000; Brugge y col., 2007). De manera importante, en un modelo de tumor de próstata de ratón dirigido por la deficiencia en PTEN, se demostró que la ablación de p110 $\alpha$  no tenía efecto en la tumorigénesis (Jia y col., 2008). Por otro lado, las líneas de células cancerosas humanas deficientes en PTEN (por ejemplo, PC-3, U87MG y BT549) de p110 $\beta$ , pero no de p110 $\alpha$ , inhibe la activación aguas abajo de AKT, la transformación celular y el crecimiento de células y xenoinjertos de tumor deficientes en PTEN (Wee y col., 2008). Los estudios genéticos han sugerido que la actividad cinasa de p110 $\beta$  es esencial en la transformación celular provocada por la pérdida de PTEN. Por ejemplo, la adición de nuevo de p110 $\beta$  con cinasa inactiva, pero no su homólogo 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 la señalización y el crecimiento.

La alteración genética del gen supresor de tumores PTEN se halla frecuentemente en muchos cánceres (Liu y col., 2009), tales como cáncer de endometrio (el 43 %), CPRC (35-79 %), glioma (19 %) y melanoma (18 %). En el caso

del cáncer de endometrio, se confirmó la coexistencia de la alteración genética de PIK3CA y PTEN (Yuan y Cantley, 2008). Además de la mutación, se ha descubierto la amplificación de PIK3CA y la pérdida de funcionalidad de PTEN mediante diversos mecanismos moleculares. Por ejemplo, la amplificación de PIK3CA y la pérdida de funcionalidad de PTEN se ha descubierto en el 30-50 % y en el 35-60 % de los pacientes de cáncer de estómago, respectivamente, aunque se ha comunicado que la tasa de mutación de PIK3CA y PTEN es menor del 7 % en cada una (Byun y col., 2003; Oki y col., 2006; Li y col., 2005; Base de datos de Sanger).

Aunque un subconjunto de tipos tumorales es únicamente dependiente de la señalización de PI3K $\alpha$ , otros tumores son dependientes de la señalización de PI3K $\beta$  o de una combinación de la señalización de PI3K $\alpha$  y PI3K $\beta$ .

Por lo tanto, aún existe la necesidad de inhibidores de PI3K  $\alpha/\beta$  equilibrados capaces de inhibir las dianas de PI3K alfa y beta.

El documento WO 2008/070150 (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft) se refiere a compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina, a composiciones farmacéutica que contienen tales compuesto y al uso de tales compuestos o composiciones para la inhibición de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de PI3K, en particular, el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y o de angiogénesis, como un agente único o en combinación con otros principios activos. Dichos compuestos presentan una elevada actividad (CI50 más bajo) frente a PI3K alfa que frente a PI3K beta.

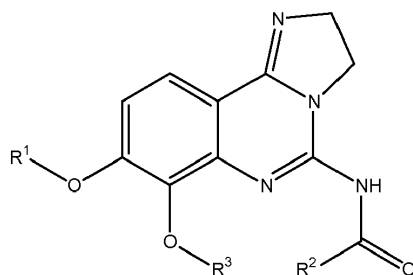
Sin embargo, las novedades de la técnica descritas anteriormente no describen los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla del mismo, tal como se describe y se define en las reivindicaciones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

Actualmente se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención, tal como se describen y se definen en el presente documento y tal como se refieren en lo sucesivo en el presente documento como "compuestos de la presente invención", que tienen propiedades sorprendentes y ventajosas: los compuestos de la presente invención presentan una sorprendente actividad equilibrada para la inhibición de las isoformas de fosfatidilinositol-3-cinasa alfa y beta tal como se muestra en la sección biológica del presente texto, que se muestra como la proporción 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, presentan una actividad antiproliferativa y son, por tanto, útiles para prevenir o tratar los trastornos asociados con la hiperproliferación: en particular, dichos compuestos de fórmula general (I) de la presente invención se pueden usar por tanto para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, la proliferación y/o la supervivencia, respuestas inmunitarias inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en la que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por la vía 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 que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

### Descripción de la invención

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

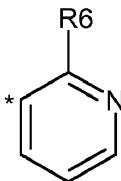


(I)

en la que:

R<sup>1</sup> representa  $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CHR}^4)-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ;

R<sup>2</sup> 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);

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1 grupo R<sup>8</sup>;

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

10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, representan un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros, que contiene un átomo de oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>6</sup>;

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

cada vez que aparece R<sup>8</sup> es arilo;

15 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.

### Definiciones

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

20 La expresión "átomo de halógeno" o "halo" debe entenderse como que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

25 La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, 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 del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

30 La expresión "halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, de manera 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>.

35 La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo, monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula -O-alquilo, en la que el término "alquilo" se define *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 del mismo.

40 La expresión "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera 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> u -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alquilo monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos

de hidrógeno se reemplazan, de manera 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, isobutoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, en que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido anteriormente, o un isómero del mismo.

- 5 La expresión "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera 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>OCHF<sub>2</sub>, -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>.
- 10 La expresión "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, 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 ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"), entendiéndose de que en caso de que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse o conjugarse, los unos con los otros. Dicho grupo alqueno 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.
- 35 La expresión "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, 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 ("alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"). Dicho grupo alquino 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 alquino es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.
- 45 La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo, mono o bicíclico, monovalente, saturado 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 hidrocarburo bicíclico, por ejemplo un anillo de perhidropentalenilo o decalina. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces, por ejemplo, cicloalqueno, 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 a cualquier átomo de carbono de dicho anillo, ser saturado o insaturado.
- 50 El término "alquileno" se entiende como que significa preferentemente una cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituida (o "conector") que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, es decir, un grupo -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido ("metileno" o "conector de un solo miembro" o, por ejemplo -C(Me)<sub>2</sub>-), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("etileno", "dimetileno" o "conector de dos miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("propileno", "trimetileno" o "conector de tres miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("butileno", "tetrametileno" o "conector 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 "conector 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 "conector de seis miembros"). Particularmente, dicho conector de alquileno tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, más particularmente 1 o 2 átomos de carbono.
- 60 La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros", debe entenderse como que significa un anillo hidrocarburo monovalente, mono o bicíclico, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados 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 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; siendo posible para dicho grupo heterocicloalquilo que esté unido al resto de la molécula mediante uno de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.

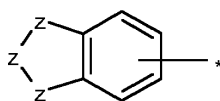
5 Particularmente, dicho heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros puede contener 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un "heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o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

10 Particularmente, sin limitarse a los mismos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritiano, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo diazepanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzo condensado.

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

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

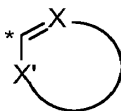
20 El término "arilo" debe entenderse como que significa preferentemente un anillo hidrocarburo monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono, bi o tricíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>"), particularmente un anillo 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 estructuras posibles:



en la 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.

30 El término "heteroarilo" se entiende como que significa preferentemente un sistema de anillo aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico 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 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo, que pueden ser iguales o diferentes, siendo dicho heteroátomo, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede estar benzocondensado.

35 Particularmente, dicho heteroarilo es de estructura:



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

40 \* 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>,

45 - cada vez que aparece R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes 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, heterociclilo de 3 a 8 miembros-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -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>;

50 - cada vez que aparecen R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y son 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, anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros,



heterocíclico de 3 a 8 miembros-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- cada vez que aparece 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>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, heterocíclicil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

De forma más particular, 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, tales 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, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, *etc.*, y derivados benzo de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, *etc.*

En general, y a menos que se mencione lo contrario, 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, para algún ejemplo no restrictivo ilustrativo, 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.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a través 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>" debe entenderse como que significa 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. Además, debe entenderse que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido 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>.

De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a través 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>", debe entenderse como que significa 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. Además, debe entenderse que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido 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>.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a través de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", debe entenderse como que significa 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. Además, debe entenderse que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido 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>.

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

La expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Sustituyente del sistema de anillos significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos.

Tal 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 como que significa "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".

Cuando la forma plural de las palabras compuestas, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se usa en el presente documento, esto se considera que también se refiere a un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende 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 su formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización 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 solo centro asimétrico y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a rotación restringida en torno a un enlace dado, por ejemplo, el enlace central

que uno de los dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

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

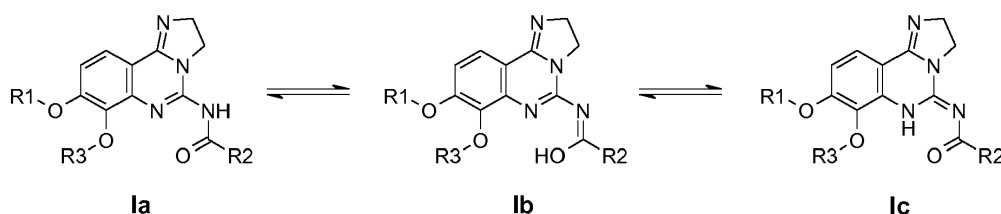
- 5 Son compuestos preferidos, aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También se incluyen dentro del ámbito de la presente invención, isómeros separados, puros o parcialmente purificados y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención.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

- 10 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o formación de diastereómeros covalentes. Son ejemplos de ácidos adecuados, ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Pueden separarse mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Después, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan 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 derivatización convencional, seleccionada ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Se fabrican columnas de HPLC quiral adecuadas por Diacel, *por ejemplo*, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables habitualmente. También son útiles separaciones enzimáticas, con o sin derivatización.
- 15 Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse del mismo modo por síntesis quirales, utilizando materiales de partida ópticamente activos.

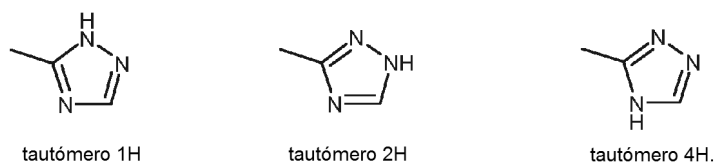
Para limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a las Reglas de la IUPAC, sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

- 25 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 puede conseguirse mediante cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

- 30 Los tautómeros, algunas veces denominados tautómeros de desplazamiento de protón, son dos o más compuestos que están relacionados por la migración de un átomo de hidrógeno acompañada por el intercambio de uno o más enlaces simples 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**, forma tautomérica **lb** o forma tautomérica **lc**, o puede 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.



- 40 Por otro lado, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto de 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 de triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero *1H*, un tautómero *2H* o un tautómero *4H*, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros *1H*, *2H* y *4H*, es decir:



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

- 45 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de 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

estos N-óxidos posibles.

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

5 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 elementos estructurales de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, son posibles, respectivamente, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-solvatos o hidratos, etc. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

10 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo en forma de base libre o en forma de ácido libre o como un zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, habitualmente usado en el mundo farmacéutico.

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

20 Una sal farmacéuticamente aceptables 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 porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es 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, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamóico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, metansulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

30 Además, otra sal adecuadamente farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es lo suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una 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-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos básicos que  
35 contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como dimetil, dietil y dibutil sulfato; y diamil sulfatos, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estrearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

40 Los expertos en la materia reconocerán adicionalmente que pueden prepararse sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico adecuado mediante cualquiera de una diversidad de procedimientos. Como alternativa, se preparan sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo de compuestos ácidos de la invención haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base adecuada mediante una diversidad de procedimientos conocidos.

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

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende como 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 de un ser humano o animal para producir el alcohol o ácido precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular bencil ésteres, alcoximetil 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-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ésteres, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y alcocarboniloxietil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ésteres, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

55 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 ésteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para dar el grupo hidroxilo precursor. Los ejemplos de ésteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos que

forman ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluye alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo y fenilacetilo y benzoílo sustituido, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

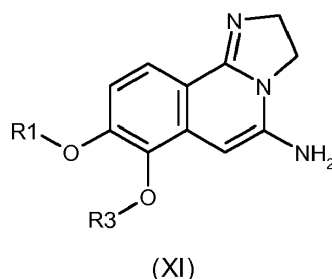
5 Por otro lado, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

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

10 En un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en la sección de Ejemplos del presente texto, *a continuación*.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre 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 cubre 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 cubre compuestos de fórmula general (XI):



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

20 De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención cubre 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 citada*.

## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

### **Procedimientos preparativos generales**

25 Los procedimientos particulares para su utilización en la preparación de los compuestos usados en esta realización de la invención dependen del compuesto específico deseado. Factores tales como la selección de los sustituyentes específicos desempeñan una función en la ruta que debe seguirse en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Esos factores se reconocen fácilmente por alguien con una habilidad habitual en la técnica.

30 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante el uso de procedimientos y reacciones químicas conocidas. Sin embargo, los siguientes procedimientos preparativos generales se presentan para ayudar al lector en la síntesis los compuestos de la presente invención, presentándose ejemplos particulares con mayor detalle más adelante en la sección experimental que describe los ejemplos funcionales.

35 Los compuestos de la invención pueden fabricarse de acuerdo con procedimientos químicos convencionales y/o como se desvela más adelante, a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o pueden producirse de acuerdo con procedimientos químicos convencionales rutinarios. A continuación se dan procedimientos generales para la preparación de los compuestos 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 accesibles para, un experto en la materia. Pueden encontrarse colecciones de transformaciones sintéticas en compilaciones, tales como:

40 J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4<sup>a</sup> ed.; John Wiley: Nueva York (1992) R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>a</sup> ed.; Wiley-VCH: Nueva York (1999)

F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed.; Plenum Press: Nueva York (1984)

T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> ed.; John Wiley: Nueva York (1999)

L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2<sup>a</sup> ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)

L.A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York (1994)

5 A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Pergamon Press: Oxford, UK (1995)

G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1982)

B.M. Trost; I. Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, UK (1991)

A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1984)

10 A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, UK (1996)

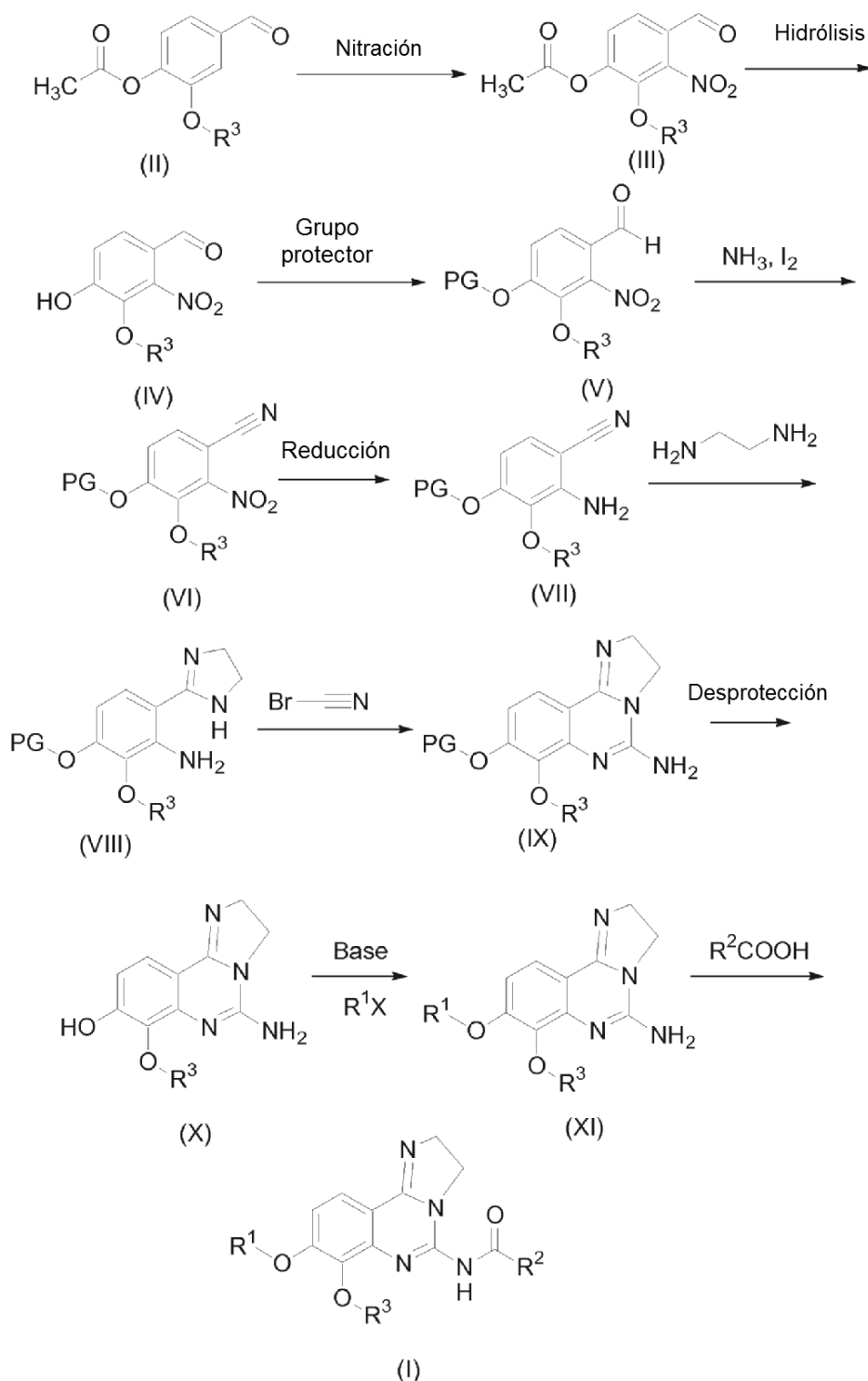
C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, RU (1990).

15 Además, las revisiones recurrentes de metodología sintética y 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; y *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Thieme: Stuttgart, Alemania. Por otro lado, las bases de datos de transformaciones sintéticas incluyen *Chemical Abstracts*, en las que pueden hacerse búsquedas usando tanto  
20 CAS OnLine como SciFinder, *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein), en el que pueden hacerse búsquedas usando SpotFire y REACCS.

En lo sucesivo, "PG" se refiere a un grupo protector adecuado, bien conocido para el experto en la materia, por ejemplo a partir de T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> ed.; John Wiley: Nueva York (1999).

25

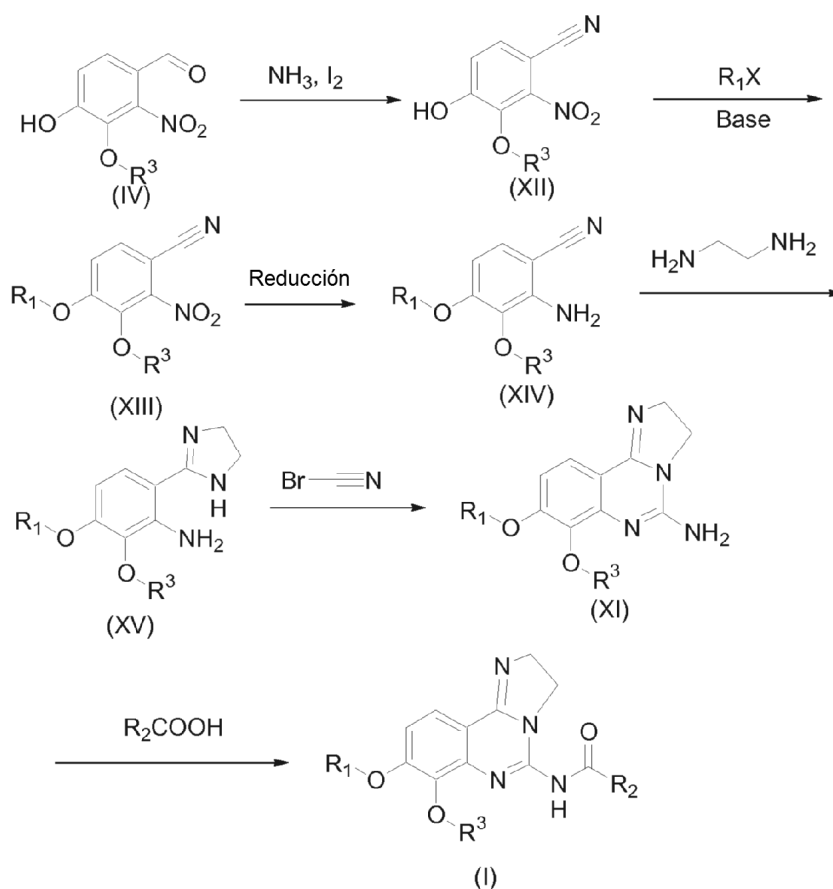
## Esquema de Reacción 1



En el Esquema de Reacción 1, puede convertirse acetato de vanilina en el intermedio (III) mediante condiciones de nitración, tales como ácido nítrico fumante puro o ácido nítrico en presencia de otro ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico. La hidrólisis del acetato en el intermedio (III) se esperaría 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, bien conocido para el experto en la materia) podría conseguirse por procedimientos convencionales (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.

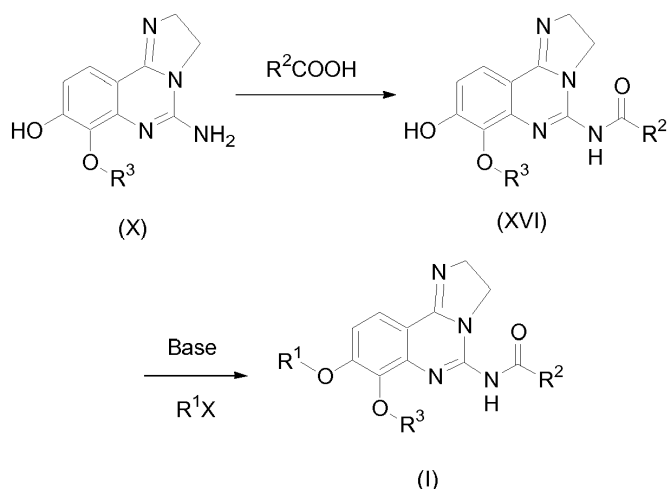
La reducción del grupo nitro en la fórmula (VI) podría conseguirse usando hierro en ácido acético o gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel adecuado. La conversión de compuestos de fórmula (VII) en la imidazolina de fórmula (VIII) se consigue de la mejor manera usando etilendiamina en presencia de un catalizador, tal como azufre elemental, con calentamiento. La ciclación de compuestos de fórmula (VIII) en aquellos de fórmula (IX) se consigue usando bromuro de cianógeno en presencia de una base de amina, tal como trietilamina, diisopropiletilamina 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 convencionales (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 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 introducción de una cadena lateral que porta un grupo saliente adecuado, 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 ácidos, o como alternativa, formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento adecuados, tales como PYBOP, DCC o EDCI, en disolventes apróticos polares.

#### Esquema de Reacción 2



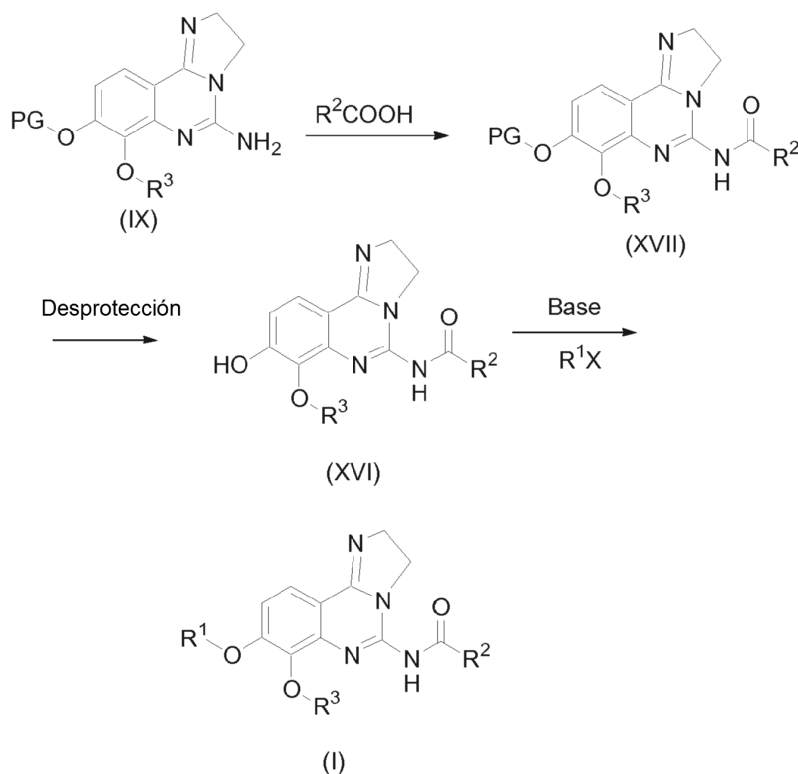
En el Esquema de Reacción 2, un compuesto de fórmula (IV), preparado como se ha descrito anteriormente, puede convertirse en una estructura de fórmula (XII) usando amoníaco en presencia de yodo, en un disolvente aprótico, tal como THF o dioxano. La alquilación del fenol en la fórmula (XII) puede conseguirse 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 introducción de una cadena lateral que porta un grupo saliente adecuado, tal como un haluro o un grupo sulfonato. La reducción del grupo nitro en la fórmula (XIII) podría conseguirse usando hierro en ácido acético o gas de 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 consigue de la mejor manera usando etilendiamina en presencia de un catalizador, tal como azufre elemental, con calentamiento. La ciclación de compuestos de fórmula (XV) en aquellos de fórmula (XVI) se consigue usando bromuro de cianógeno en presencia de una base de amina, tal como trietilamina, diisopropiletilamina 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 ácidos, o como alternativa, formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento adecuados, tales como PYBOP, DCC o EDCI, en disolventes apróticos polares.

## Esquema de Reacción 3



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 ácidos, o como alternativa, formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento adecuados, tales como PYBOP, DCC o EDCI, en disolventes apróticos polares. Después, este puede convertirse en compuestos de fórmula (I) usando una base, tal como carbonato de cesio, hidruro sódico o t-butóxido potásico en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o DMSO con introducción de una cadena lateral que porta un grupo saliente adecuado, tal como un haluro o un grupo sulfonato.

## Esquema de Reacción 4



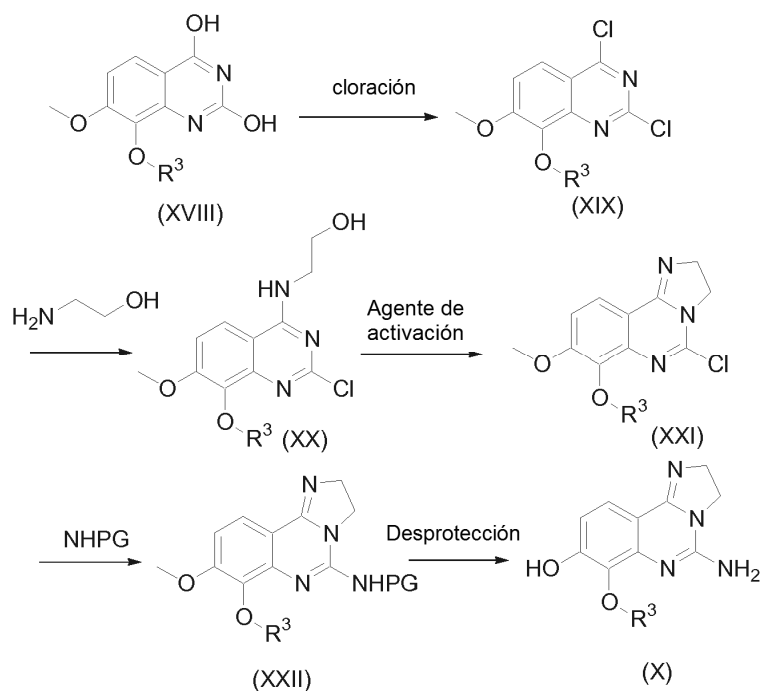
En el Esquema de Reacción 4, un compuesto de fórmula (IX), preparado como se ha descrito anteriormente, puede convertirse en la amida (XVII) usando ésteres activados, tales como cloruros y anhídridos de ácidos, o como alternativa, formarse usando ácidos carboxílicos y agentes de acoplamiento adecuados, tales como PYBOP, DCC o EDCI, en disolventes apróticos polares. La retirada del grupo protector en la formula (XVII) dependerá del grupo seleccionado y puede realizarse por procedimientos convencionales (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-butóxido potásico en un disolvente aprótico polar, tal como DMF o DMSO con introducción de una cadena lateral que porta un grupo saliente adecuado, tal como un haluro o un grupo sulfonato.

5

## Esquema de Reacción 5



En el Esquema de Reacción 5, un compuesto de fórmula XVIII puede convertirse en el compuesto de 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 adecuadas de etanolamina o un sustituto adecuadamente protegido, seguido de activación con un agente de activación adecuado, tal como un 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, tales como bencilamina, en un disolvente polar tal como DMF o DMSO. La formación del fenol representado en la X puede realizarse a través de desprotección del éter metílico usando cualquiera de las condiciones indicadas en la referencia (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1999).

Para que la presente invención pueda comprenderse 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 ninguna manera.

20 **Abreviaturas y acrónimos**

Una lista completa de las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos con una habilidad habitual en la técnica aparece en The ACS Style Guide (tercera edición) o las Guidelines for Authors (directrices para autores) para el *Journal of Organic Chemistry*. Las abreviaturas contenidas en dichas listas y todas las abreviaturas utilizadas por químicos orgánicos con una habilidad habitual en la técnica se incorporan por referencia en la presente. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de 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 la presente divulgación, tienen los siguientes significados:

acac	acetilacetato
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
AcO (o OAc)	acetato
anh	anhidro
ac.	acuoso
Ar	arilo
atm	atmósfera
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonilo

(continuación)

BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
pf	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	nitrate de amonio cérico
Cbz	carbobenciloxi
CDI	carbonil diimidazol
CD <sub>3</sub> OD	metanol-d <sub>4</sub>
Celite®	agente de filtro de tierra de diatomeas, Celite® Corp.
IQ-EM	ionización química espectroscopía de masas
<sup>13</sup> C RMN	resonancia magnética nuclear de carbono-13
<i>m</i> -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
dec	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>	entgegen (configuración)
EDCI o EDCI · HCl	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
IE	impacto de electrones
ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
equiv.	equivalente
EN-EM	electronebulización espectroscopía de masas
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
<sup>1</sup> H RMN	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	alcohol isopropílico
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

(continuación)

M	mol l <sup>-1</sup> (molar)
m	multiplete
<i>m</i>	meta
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahertzio
min	minuto, minutos
μl	microlitro
ml	mililitro
μM	micromolar
mol	moles
p.f.	punto de fusión
EM	espectro de masas, espectrometría de masas
Ms	metanosulfonilo
<i>m/z</i>	relación masa a 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
p	página
pp	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 constante de equilibrio
pK <sub>a</sub>	logaritmo negativo de constante de equilibrio para asociación
PPA	poli(ácido fosfórico)
PS-DIEA	diisopropiletilamina enlazada a poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
c	cuadruplete
<i>rac</i>	racémico
<i>R</i>	rectus (configuracional)
rel	se refiere a un compuesto en el que no se define un centro quiral, estando dicho centro quiral en presencia de uno o más de otros centros quirales que se definen
<i>F<sub>r</sub></i>	factor de retardo (TLC)
TR	tiempo de retención (HPLC)
ta	temperatura ambiente
s	singlete
<i>S</i>	sinistro (configuracional)
t	triplete
TBDMS, TBP	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS, TPS	<i>tert</i> -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 a volumen
p/v	relación peso a volumen
p/p	relación peso a peso
Z	Zusammen (configuración)

**DESCRIPCIONES EXPERIMENTALES ESPECÍFICAS****condiciones de HPLC analítica-EM:**

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

<b>Sistema:</b>	Waters Acquity UPLC-MS: Director de disolventes binario, Director/Organizador de muestras, Director de columna, PDA, ELSD, SQD 3001 o ZQ4000
<b>Sistema:</b>	Waters Acquity UPLC-MS: Director de disolventes binario, Director/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>	de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %
<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:** de 99 % de ácido fórmico acuoso al 0,1 %: 1 % de CH<sub>3</sub>CN a 1 % de ácido fórmico acuoso al 0,1 %: 99 % de CH<sub>3</sub>CN durante 1,6 min; de 1 % de ácido fórmico acuoso al 0,1 %: 99 % de CH<sub>3</sub>CN durante 1,6 min durante 0,4 min.

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

Salvo que se indique de otra forma, la HPLC analítica utilizó el Procedimiento 2.

**Condiciones de HPLC preparativa:**

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

15 **Condiciones analíticas:**

<b>Sistema:</b>	Waters Acquity UPLC-MS: Director de disolventes binario, Director/Organizador de muestras, Director de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<b>Columna:</b>	Acquity 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>	de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %
<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 EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z ELSD

**Condiciones preparativas:**

<b>Sistema:</b>	Waters Autopurificationssystem: Bomba 2545, Director 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 de B al 1 %, de 1-8 min de B al 1-99 %, de 8-10 min de B al 99 %
<b>Flujo:</b>	50 ml/min
<b>Temperatura:</b>	TR
<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:**

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

**Condiciones analíticas:**

<b>Sistema:</b>	Dionex: Bomba 680, ASI 100, Waters: Detector UV 2487
<b>Columna:</b>	Chiralpak IC, 5 $\mu$ m, 150 x 4,6 mm
<b>Disolvente:</b>	Hexano/Etanol 80:20 + dietilamina al 0,1 %
<b>Flujo:</b>	1,0 ml/min
<b>Temperatura:</b>	25 °C
<b>Solución:</b>	1,0 mg/ml de EtOH/MeOH 1:1
<b>Inyección:</b>	5,0 $\mu$ l
<b>Detección:</b>	UV 280 nm

5

**Condiciones preparativas:**

<b>Sistema:</b>	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona
<b>Columna:</b>	Chiralpak IC, 5 $\mu$ m, 250 x 30 mm
<b>Disolvente:</b>	Hexano/Etanol 80:20 + dietilamina al 0,1 %
<b>Flujo:</b>	40 ml/min
<b>Temperatura:</b>	TR
<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:**

10 Se realizó cromatografía líquida preparativa de media presión (MPLC) por técnicas de "cromatografía ultrarrápida" de gel de sílice convencionales (por ejemplo, Still y *col.*, 1978) o usando dispositivos y cartuchos de gel de sílice, tales como los sistemas Biotage Flash o Flashmaster.

15 Salvo que se indique de otra forma, se realizaron purificaciones de MPLC 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 (100 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 3 min, gradiente a 90 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 10 % de MeOH durante 12 minutos; gradiente a 80 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 20 % de MeOH durante 20 min; gradiente a 70 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 30 % de MeOH durante 10 min; y gradiente a 50 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 50 % de MeOH durante 15 min) al caudal recomendado para el tamaño de la columna (es decir, columna de 5 g, 10 ml/min; columna de 50 g, 30 ml/min). El eluyente se supervisó con un detector UV a 254 nm.

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

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

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

**RMN**

25 Se adquirieron espectros de RMN para cada compuesto y fueron coherentes con las estructuras mostradas. Se realizó espectroscopía de RMN unidimensional rutinaria en espectrómetros Varian® Mercury-plus tanto a 300 como a 400 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados. Se registraron desplazamientos químicos en la escala de ppm y se refirieron a las señales de disolvente adecuadas, 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.

30 Los rendimientos de porcentaje indicados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja. Las soluciones y líquidos sensibles al aire y la humedad se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de un septo de caucho. Se usaron disolventes y reactivos de calidad comercial sin purificación adicional. La expresión "concentrado a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a aproximadamente 2 kPa (15 mmHg). Todas las temperaturas se indican sin corregir en grados Celsius (°C).

35 Se realizó cromatografía de capa fina (TLC) en placas reforzadas con vidrio prerrecubiertas de gel de sílice 60 A F-254, 250  $\mu$ m.

Las reacciones que emplean irradiación de microondas se ejecutaron con un horno microondas Biotage Initiator® opcionalmente equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción indicados que emplean calentamiento de microondas están destinados a entenderse como tiempos de reacción fijos después de alcanzar la temperatura de reacción indicada.

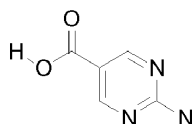
- 5 Los rendimientos de porcentaje indicados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja. Las soluciones y líquidos sensibles al aire y la humedad se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de un septo de caucho. Se usaron disolventes y reactivos de calidad comercial sin purificación adicional. La expresión "concentrado al vacío" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a una presión mínima de aproximadamente 2 kPa (15 mmHg). Todas las temperaturas se indican 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 aceptados generalmente de reactivos disponibles en el mercado.

### Síntesis de Intermedios

#### Intermedio A

- 15 Preparación de ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico



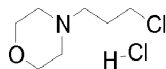
Se preparó (1Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico como se describe por Zhichkin (Zhichkin y col., 2002).

- 20 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. Se precipitó 2-aminopirimidin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro, que se aisló por filtración al vacío (510 mg, 50 %): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,67 (s, 2H), 7,56 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H).

- 25 Se diluyó 2-aminopirimidin-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. Se precipitó ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco, que se aisló por filtración al vacío (244 mg, 90 %): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,73 (1 H, s a), 8,63 (2H, s), 7,44 (2H, s a).

#### Intermedio B

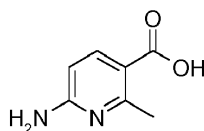
- 30 Preparación de clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina



- 35 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 descartó. Las aguas madre se acidificaron con HCl (4 M en dioxano, 72 ml, 0,29 mol), lo que provocó que el producto deseado precipitara en forma de una sal de HCl. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título (53 g, 90 %): <sup>1</sup>H RMN (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

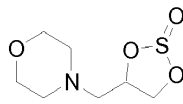


Una suspensión de 6-amino-2-metilnicotinonitrilo (1,0 g, 7,5 mmol) en una solución acuosa de KOH (20 %, 12 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 días. Después de este tiempo, esto se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl concentrado, se filtró y se secó para dar el producto 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



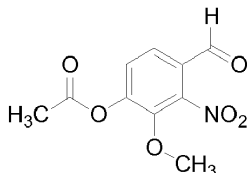
HCl

- 5 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 para dar un sólido (2,5 g, 97 %): <sup>1</sup>H RMN (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).

### 10 Intermedio D

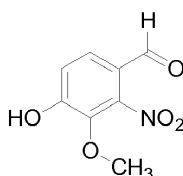
#### Preparación de 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina

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



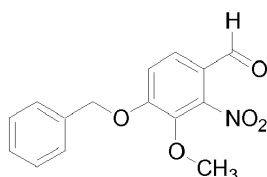
- 15 Se enfrió ácido nítrico fumante (2200 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, momento en el que se añadió en porciones acetato de vanilina (528 g, 2,7 mol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después de 2 h, la mezcla resultante se vertió sobre hielo con agitación. La suspensión 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 disolución completa. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se añadía gota a gota hexanos (3000 ml). Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos (500 ml) y se secaron al aire para dar acetato de 4-formil-2-metoxi-3-nitrofenilo (269 g, 41 %): <sup>1</sup>H RMN, (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).
- 20

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



- 25 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 para proporcionar un aceite viscoso. Esto 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 a un 1/3 del volumen y los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire para dar 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (317 g, 88 %): <sup>1</sup>H RMN (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).
- 30

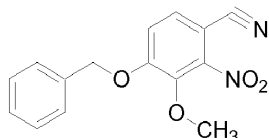
##### Etapa 3: Preparación de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído



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

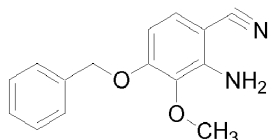
durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se separó entre agua (2 l) y EtOAc (2 l). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 2 l), se secó (sulfato sódico anh.) y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con Et<sub>2</sub>O (1 l) para dar 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (220 g, 97 %): <sup>1</sup>H RMN (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).

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



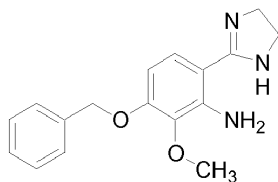
Se añadió yodo (272 g, 1,1 mmol) a una mezcla de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (220 g, 766 mmol) e hidróxido de amonio (solución al 28 %, 3 l) disuelto en THF (5 l). Después de 16 h, la mezcla de reacción se trató con sulfito sódico (49 g, 383 mmol) y se concentró a presión reducida para proporcionar una suspensión espesa. La suspensión se filtró, se lavó con agua (250 ml) y se secó para proporcionar 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo en forma de un sólido (206 g, 95 %): <sup>1</sup>H RMN (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).

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



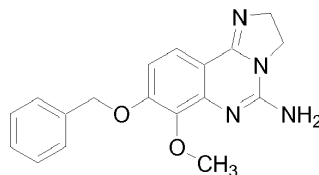
Una solución desgasificada de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo (185 g, 651 mmol) en ácido acético glacial (3500 ml) y agua (10 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con polvo de hierro (182 g, 3,25 mol). Después de 3 días, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite, obtenido de este modo, 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 para proporcionar 2-amino-4-(benciloxi)-3-metoxibenzonitrilo en forma de un sólido (145 g, 88 %): <sup>1</sup>H RMN (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



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 recrystalizaron en EtOAc y hexanos para proporcionar 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (145 g, 86 %): <sup>1</sup>H RMN (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



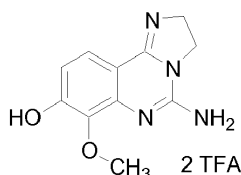
Una mezcla de 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (100 g, 336 mmol) y trietilamina (188 ml) en DCM (3 l) se enfrió a 0 °C y se trató con bromuro de cianógeno (78,4 g, 740 mmol). La mezcla de reacción se



agitó y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó 3 veces con una solución saturada de bicarbonato, seguido de múltiples lavados con salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró a presión reducida para dar un semisólido (130 g con contaminación de sal de trietilamina):  
 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,30-7,48 (7H, m), 5,31 (2H, s), 4,32 (2H, m), 4,13 (2H, m), 3,81 (3H, s).

### Intermedio E

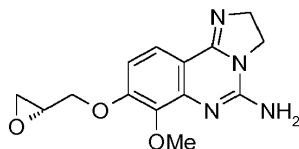
#### Preparación de bis(trifluoroacetato) de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol



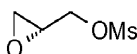
Se añadió en porciones 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (30 g, 93 mmol) durante 1 h a un matraz de fondo redondo que contenía TFA (400 ml) preenfriado con un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 17 h, momento 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 así obtenido se disolvió en una solución de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml, 1:1) y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se secó durante una noche al vacío con poco calor para dar  
 15 bis(trifluoroacetato) de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol (44,7 g, >100 %):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 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



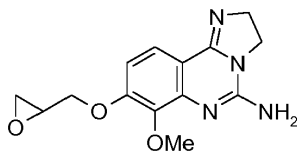
#### 20 Etapa 1: Preparación de metanosulfonato de (R)-glicidilo



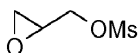
Una solución de (S)-(-)-glicidol (8,6 ml, 130 mmol) y trietilamina (36,2 ml, 260 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (250 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (10,1 ml, 130 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, proporcionando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

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

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 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 (R)-glicidilo  
 30 (Intermedio F, Etapa 1, 3,9 ml de 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 por separado entre una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y una solución 4:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /isopropanol (30 ml). La fase acuosa se extrajo con una solución 4:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /isopropanol (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Isolute Flash  $\text{NH}_2$ ; 100 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 5 min, gradiente a 95 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 5 % de MeOH durante 15 minutos; gradiente a 90 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 10 % de MeOH durante 15 min; gradiente a 80 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 20 % de MeOH durante 15 min; y gradiente a 75 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 25 % de MeOH 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 %):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$  + 1 gota de TFA-d)  $\delta$  2,71  
 35 (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),  
 40 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****Etapas 1: Preparación de metanosulfonato de glicidilo racémico**

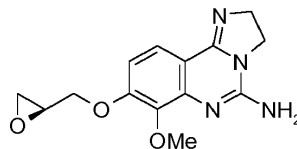
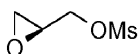
5



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

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

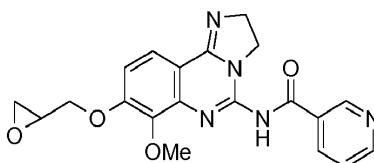
10 El Intermedio **G** se sintetizó de una manera análoga al Intermedio F, Etapa 2, sustituyendo metanosulfonato de (R)-glicidilo por metanosulfonato de glicidilo racémico (0,30 g, 24 %): HPLC tiempo de retención 0,62 min.; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 2,71 (dd, J=2,5, 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).

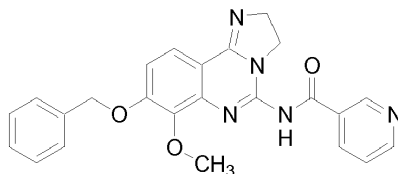
**Intermedio H****Preparación de 7-metoxi-8-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina****Etapas 1: Preparación de metanosulfonato de (S)-glicidilo**

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

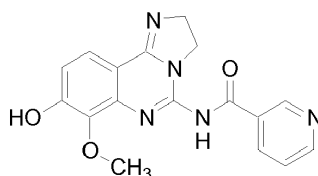
**Etapas 2: Preparación de 7-metoxi-8-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina**

25 El Intermedio **G** se sintetizó de una manera análoga al Intermedio F, Etapa 2, sustituyendo metanosulfonato de (R)-glicidilo por metanosulfonato de (S)-glicidilo (0,14 g, 15 %): HPLC tiempo de retención 0,62 min.; <sup>1</sup>H RMN (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).

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

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

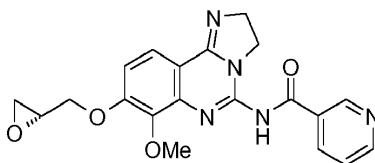
5 A una suspensión de 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-amina (21 g, 65 mmol) y ácido nicotínico (12 g, 97,7 mmol) en DMF (240 ml) se le añadió diisopropiletamina (33,7 g, 260,4 mmol), seguido de PYBOP (51 g, 97,7 mmol). La mezcla resultante se agitó con la ayuda de un agitador en su parte superior 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 un ligero calentamiento para producir *N*-[8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida (27,3 g, 98 %): <sup>1</sup>H RMN (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); espectro de masas *m/z* 338 ((*M*+1)<sup>+</sup>, 6 %).

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

15 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 a un matraz de fondo redondo que contenía TFA (400 ml) preenfriado con un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación 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 así obtenido 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 poco calor para dar *N*-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida (17,3 g, 66 %): <sup>1</sup>H RMN (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); espectro de masas *m/z* 481 ((*M*+1)<sup>+</sup>).

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

25 Una mezcla de *N*-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)piridin-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 epíclorohidrina 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 en forma de 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]nicotinamida**

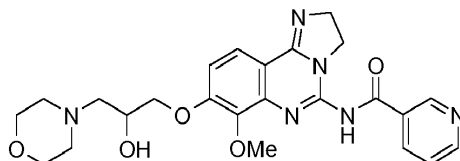
35 Una mezcla de *N*-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida (Intermedio I, Etapa 2 (usada en forma de sal de bis-TFA), 1,50 g, 2,65 mmol) y carbonato de cesio (4,32 g, 13,3 mmol, 5,0 equiv.) en DMF (37 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después 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 trituró con EtOH y se secó a presión reducida para dar *N*-[7-metoxi-8-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida (0,72 g, 69 %): HPLC tiempo de retención 0,94 min.;

<sup>1</sup>H RMN (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); espectro de masas m/z 394 ((M+1)<sup>+</sup>, 11 %).

## 5 Ejemplos

### Ejemplo comparativo 1 (del documento WO 2008/070150):

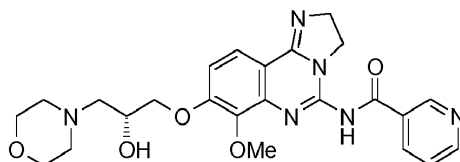
#### Preparación de N-{8-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxil-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida



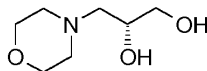
10 Se añadió carbonato de cesio (3 g, 9,37 mmol) a una suspensión de *bis*-trifluoroacetato de N-(8-hidroxi-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida (1,0 g, 1,88 mmol) en DMF (40 ml) y se agitó durante 1,5 h antes de añadir clorhidrato de 4-[(2-oxido-1,3,2-dioxatolan-4-il)metil]morfolina (Intermedio C, 0,39 g, 1,88 mmol). Después de 15 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 hidrogenocarbonato sódico. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se trituró 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 % a MeOH al 50 %/H<sub>2</sub>O al 50 %, NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %) para dar 20 N-{8-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxil-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (160 mg, 18 %): HPLC MS RT = 0,19 min.; <sup>1</sup>H RMN (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 (1 H, d), 8,06 (1 H, d), 7,77 (1 H, dd), 7,51 (1 H, 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); espectro de masas m/z 495 ((M+1)<sup>+</sup>).

### Ejemplo de referencia 2:

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

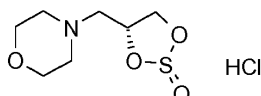


#### Etapa 1: Preparación de (2R)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol



30 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 140,0 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a 70 °C a un vacío de 12 mbar para proporcionar (2R)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol (2,47 g, 102 %): <sup>1</sup>H RMN (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).

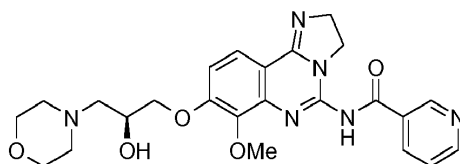
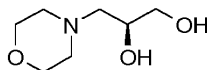
35 **Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 4-[(4R)-(2-oxido-1,3,2-dioxatolan-4-il)metil]morfolina**



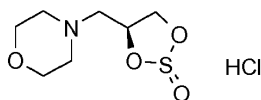
Una solución de (2R)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol (0,447 g, 2,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,41 ml, 5,55 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar 40 clorhidrato de 4-[(4R)-(2-oxido-1,3,2-dioxatolan-4-il)metil]morfolina (0,70 g, 104 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapla 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)]piridin-3-carboxamida**

A una solución de sal de 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 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 éster de sulfito 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 éster de sulfito 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 para dar *N*-(8-[[[(2R)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)]piridin-3-carboxamida (0,52 g, 82 %): *R<sub>f</sub>* de TLC (9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + NH<sub>4</sub>OH al 1 % en MeOH) 0,35; Tiempo de retención de HPLC preparativa (condición A) 3,70 min; <sup>1</sup>H RMN (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); espectro de masas *m/z* 481 ((M+1)<sup>+</sup>, 11 %).

**Ejemplo de referencia 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)]piridin-3-carboxamida****Etapla 1: Preparación de (2S)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol**

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 140,0 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a 70 °C a un vacío de 12 mbar para proporcionar (2S)-3-(4-morfolinil)-1,2-propanodiol (0,91 g, 113 %): <sup>1</sup>H RMN (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).

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

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 le añadió gota a gota 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 para dar clorhidrato de 4-[[[(4S)-(2-oxido-1,3,2-dioxatiolan-4-il)metil]morfolina (1,40 g, 103 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

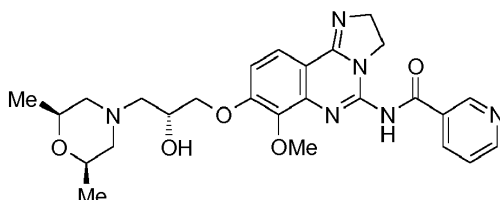
**Etapla 3: Preparación de *N*-(8-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)]piridin-3-carboxamida**

A una solución de sal de 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 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 éster de sulfito 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 éster de sulfito 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 NaHCO<sub>3</sub> saturado (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 MeOH, y se secaron a 50 °C a presión reducida. Los sólidos resultantes (0,077 g) se purificaron por HPLC preparativa para dar *N*-(8-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-

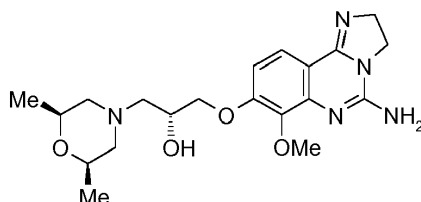
il)propil]oxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida (0,52 g, 82 %):  $F_r$  de TLC (9:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + \text{NH}_4\text{OH}$  al 1 % en MeOH) 0,35; Tiempo de retención de HPLC (condición A) 4,29 min;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO}-d_6 + 1$  gota de TFA- $d$ )  $\delta$  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).

#### Ejemplo de Referencia 4

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



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



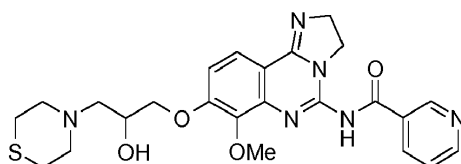
Una solución de 7-metoxi-8-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (Intermedio F, 1,50 g, 5,20 mmol) y *cis*-2,6-dimetilmorfolina (6,4 ml, 52,0 mmol, 10 equiv.) en DMF (36 ml) se calentó en dos porciones en un reactor de microondas durante 45 min a 140 °C. Las mezclas resultantes combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron usando MPLC para dar *N*-[8-((2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-propil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]amina (2,02 g, 96 %): Tiempo de retención de HPLC preparativa 4,29 min;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO}-d_6 + 1$  gota de TFA- $d$ )  $\delta$  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); espectro de masas  $m/z$  404 (( $M+1$ ) $^+$ , 100 %).

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

Una mezcla de *N*-[8-((2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-propil)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.), conduciendo lentamente a una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con DMF,  $\text{H}_2\text{O}$  y MeOH, después se secaron a 60 °C a presión reducida para dar *N*-[8-((2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-propil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (1,64 g, 64 %):  $F_r$  de TLC (9:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + \text{NH}_4\text{OH}$  al 1 % en MeOH) 0,40;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO}-d_6 + 1$  gota de TFA- $d$ )  $\delta$  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); espectro de masas  $m/z$  507 (( $M-1$ ) $^-$ , 100 %), 509 (( $M+1$ ) $^+$ , 24 %).

#### Ejemplo de Referencia 5

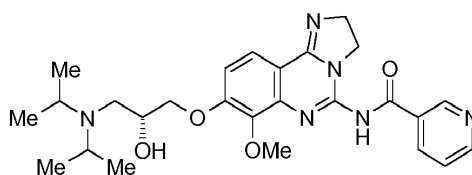
Preparación de *N*-[8-[2-hidroxi-3-(tiomorfolin-4-il)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida



Una mezcla de *N*-[7-metoxi-8-(oxiran-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida (Intermedio I, 7,6 ml de una solución 0,120 M en DMF, 0,92 mmol) y tiomorfolina (0,46 ml, 4,60 mmol, 5,0 equiv.) se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 140 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (50 ml). La solución resultante se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando MPLC para producir un producto impuro (128 mg), que se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa para dar *N*-{8-[2-hidroxi-3-(tiomorfolin-4-il)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il}piridin-3-carboxamida (34,0 mg, 7 %): HPLC tiempo de retención 0,61 min.; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 2,75-3,05 (m, 3H), 3,05-3,44 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 4H), 4,43 (s a, 1 H), 4,55 (t a aparente, J=9,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=5,3, 7,8, 1H), 8,02 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,72 (d a, J=7,8 Hz, 1 H), 8,89 (dd, J=1,5, 5,1 Hz, 1 H), 9,43 (s a, 1 H); espectro de masas *m/z* 507 ((M-1)<sup>-</sup>, 100 %), 509 ((M+1)<sup>+</sup>, 24 %).

El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga al Ejemplo 5:

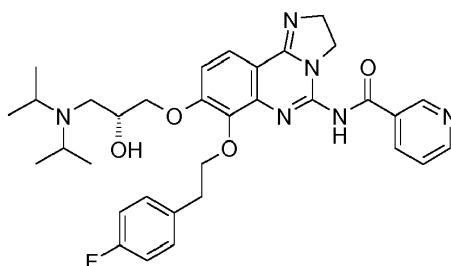
**Ejemplo de referencia 6: *N*-(8-[[2*R*]-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida**



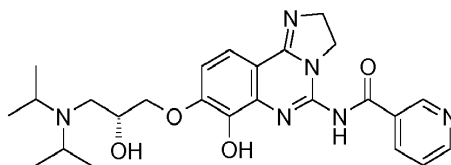
Se preparó usando diisopropilamina en lugar de tiomorfolina y el Intermedio J en lugar del Intermedio I en la Etapa 1 (22,0 mg, 16 %): HPLC tiempo de retención 1,29 min.; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,22-1,34 (m, 12H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,35 (d a, J=14,3 Hz, 1 H), 3,63-3,78 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,19-4,31 (m, 5H), 4,52-4,61 (m, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=5,7, 8,1 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,90 (d a, J=8,1 Hz, 1 H), 8,97 (dd, J=1,5, 5,3 Hz, 1 H), 9,49 (d, J=1,5 Hz, 1 H); espectro de masas *m/z* 495 ((M+1)<sup>+</sup>, 11 %).

**Ejemplo 7**

**Preparación de *N*-(8-[[2*R*]-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida**



**Etapa 1: Preparación de *N*-(8-[[2*R*]-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida**

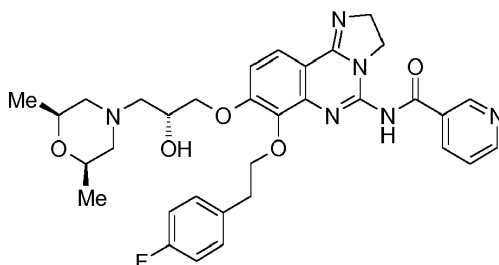


Una solución de *N*-(8-[[2*R*]-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, 0,244 g, 0,49 mmol) en *N*-metilpirrolidiona (7 ml) se calentó a 100 °C y se añadió en porciones Na<sub>2</sub>S (0,19 g, 2,5 mmol, 5,0 equiv.). Al finalizar la adición de Na<sub>2</sub>S, la mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida (0,3 mbar). El residuo se trató con agua (20 ml) y la mezcla se hizo en cierto modo ácida con una solución 0,1 N de HCl, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Los sólidos resultantes se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para proporcionar *N*-(8-[[2*R*]-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida (0,16 g, 65 %): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,24-1,32 (m, 12H), 3,25 (dd, J=8,6, 11,9 Hz, 1H), 3,39 (d a, J=13,1, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 4,17-4,30 (m, 5H), 4,53-4,60 (m, 2H), 7,40 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=5,3, 7,8 Hz, 1 H), 8,95-9,01 (m, 2H), 9,50 (d, 1,8 Hz, 1 H); espectro de masas *m/z* 481 ((M+1)<sup>+</sup>, 5,8 %).

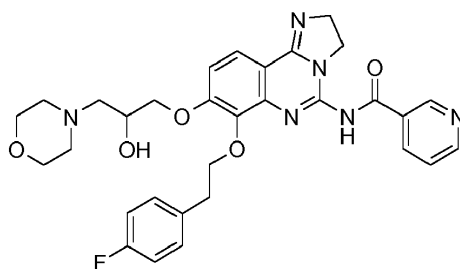
**Etapa 2: Preparación de *N*-[8-[(2*R*)-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida**

A una suspensión de *N*-[8-[(2*R*)-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (0,16 g, 0,33 mmol) en DMF (6,6 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,54 g, 1,67 mmol, 5,0 equiv.), seguido de bromuro de 2-(4-fluorofenil)etilo (0,093 ml, 0,67 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla dorada resultante se agitó 50 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se separó entre agua (25 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 saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato sódico anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC para proporcionar *N*-[8-[(2*R*)-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (0,10 g, 51 %): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,15-1,29 (m, 12H), 3,07-3,14 (m, 2H), 3,25 (d a, J=12,0 Hz, 1H), 3,65 (sept, J=6,2 Hz, 2H), 4,16-4,31 (m, 5H), 4,48 (t, J=7,2 Hz, 2H), 4,52-4,61 (m, 2H), 7,06 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,33 (dd, J=5,5, 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J=5,7, 8,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,88 (d a, J=8,1 Hz, 1 H), 8,96 (dm, J=5,1 Hz, 1 H), 9,47 (d, 1,7 Hz, 1H); espectro de masas *m/z* 601 ((*M*-1)<sup>+</sup>, 100 %).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 7:

**Ejemplo 8: *N*-[8-[(2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil]oxi]-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida**

Se preparó usando *N*-[8-[(2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (Ejemplo de síntesis 4) en lugar de *N*-[8-[(2*R*)-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (Ejemplo de síntesis 6) en la Etapa 1 (55,5 mg, 5 %): HPLC tiempo de retención 1,24 min.; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,10 (d, J=6,0, 3H), 1,12 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,60-2,77 (m, 2H), 3,09 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,36-3,49 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 4H), 4,38-4,47 (m, 1 H), 4,47-4,60 (m, 2H), 7,05 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,32 (dd, J=5,7, 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=5,3, 6,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 8,89 (d a, J=7,5 Hz, 1 H), 8,98 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1H); espectro de masas *m/z* 617 ((*M*+1)<sup>+</sup>, 5,5 %).

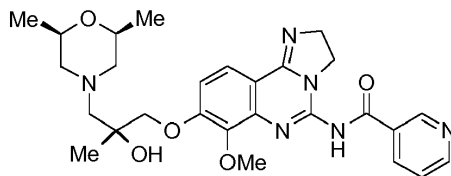
**Ejemplo 9: *N*-[7-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]-8-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida**

Se preparó usando *N*-[8-[(2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (Ejemplo de síntesis 4) en lugar de *N*-[8-[(2*R*)-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (Ejemplo de síntesis 6) en la Etapa 1 (0,14 g, 45 %): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 3,09 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,15-3,37 (m, 4H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,63-3,83 (m, 2H), 3,88-4,02 (m, 3H), 4,20-4,30 (m, 4H), 4,35-4,44 (m, 1 H), 4,47-4,60 (m, 2H), 7,05 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,32 (dd, J=5,7, 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=5,5, 7,2 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,88 (d a, J=7,5 Hz, 1 H), 8,98 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H); espectro de masas *m/z* 589 ((*M*+1)<sup>+</sup>, 3,0 %).

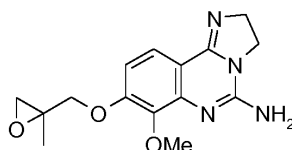


## Ejemplo de Referencia 10

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

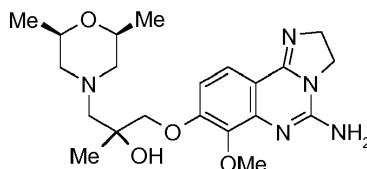


## 5 Etapa 1: Preparación de 7-metoxi-8-[(2-metiloxiran-2-il)metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina



A una suspensión de bis(trifluoroacetato) de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol (Intermedio E, 5,00 g, 10,9 mmol) y carbonato de cesio (17,7 g, 54,3 mmol, 5,0 equiv.) en DMF (152 ml) se le añadió 2-(clorometil)-2-metiloxirano (2,32 g, 21,7 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La suspensión resultante se concentró a presión reducida y el residuo se separó entre agua (100 ml) y una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (250 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato sódico anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC para proporcionar 7-metoxi-8-[(2-metiloxiran-2-il)metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (2,18 g, 66 %): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,37 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,03-4,14 (m, 4H), 4,26-4,39 (m, 4H), 7,19 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=9,0 Hz, 1 H).

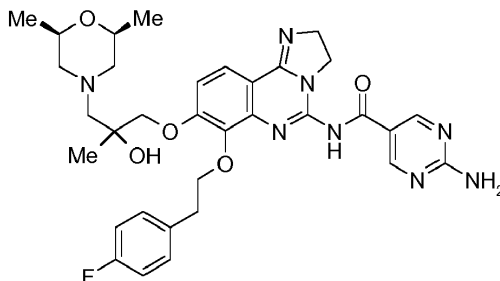
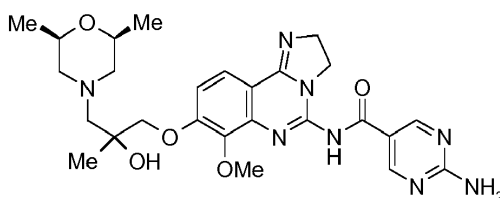
## Etapa 2: Preparación de rel-N-[8-((2R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]amina



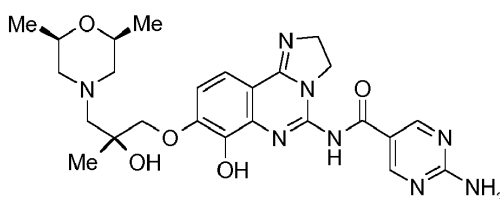
Una mezcla de 7-metoxi-8-[(2-metiloxiran-2-il)metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (0,54 g, 1,79 mmol) y cis-2,6-dimetilmorfolina (2,06 g, 17,9 mmol, 10 equiv.) en DMF (16,2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (50 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato sódico anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC para proporcionar rel-N-[8-((2R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]amina: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,08 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,10 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,78 (c aparente, J=11,5 Hz, 2H), 3,29 (c aparente, J=9,6 Hz, 2H), 3,51 (d, J=12,6, 1H), 3,65 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,87-3,98 (m a, 2H), 4,06-4,15 (m, 4H), 4,28-4,36 (m, 2H), 7,22 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=9,2 Hz, 1 H).

## Etapa 3: Preparación de rel-N-[8-((2R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de rel-N-[8-((2R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]amina (0,40 g, 0,96 mmol) y ácido nicotínico (0,15 g, 1,25 mmol, 1,30 equiv.) en DMF (27 ml) se trató con PyBOP (0,65 g, 125 mmol, 1,30 mmol), seguido de diisopropiltilamina (0,67 ml, 3,83 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se separó entre agua (500 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 saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato sódico anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC para proporcionar rel-N-[8-((2R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (0,225 g, 45 %): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,80 (c aparente, J=12,8 Hz, 2H), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,58 (t aparente, J=13,1, 2H), 3,89-4,00 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,52-4,61 (m, 2H), 7,49 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J=5,3, 7,9 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 8,82 (d a, J=8,10 Hz, 1 H), 8,94 (dd, J=1,3, 5,1 Hz, 1 H), 9,47 (d, J=1,5 Hz, 1 H); espectro de masas *m/z* 521 ((M-1)<sup>+</sup>, 46 %).

**Ejemplo de Referencia 11****Preparación de rel-2-amino-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida****5 Etapa 1: Preparación de rel-2-amino-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida**

A una mezcla de rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]amina (Ejemplo 10, Etapa 2, 0,290 g, 0,69 mmol) y ácido 2-amino-5-pirimidincarboxílico (0,125 g, 0,90 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (20 ml) se añadió PyBOP (0,468 g, 0,90 mmol, 1,3 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,48 ml, 2,77 mmol, 4,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El precipitado resultante se retiró usando un filtro de membrana, se lavó consecutivamente con DMF, agua y metanol, y se secó a 60 °C a presión reducida para dar rel-2-amino-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida (0,26 g, 68 %): HPLC tiempo de retención 0,99 min.; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,09 (d, J=5,8, 3H), 1,11 (d, J=5,8 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,74-2,86 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 2H), 3,89-3,98 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,17-4,23 (m, 2H), 4,46-4,53 (m, 2H), 7,43 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,99 Hz (s, 2H); espectro de masas *m/z* 617 ((M+1)<sup>+</sup>, 37 %).

**20 Etapa 2: Preparación de rel-2-amino-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida**

Una suspensión de rel-2-amino-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida (0,248 g, 0,46 mmol) en N-metilpirrolidina (5 ml) se calentó a 60 °C y se trató en porciones con Na<sub>2</sub>S (0,180 g, 2,30 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 160 °C durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida (0,3 mbar). El residuo se trató con agua (25 ml), se hizo ácido usando una solución 1 N de HCl y el pH se ajustó a 7 usando una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el precipitado resultante se retiró usando un filtro de membrana. Las aguas madre se extrajeron con una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo (0,55 g) que contenía N-metilpirrolidina se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

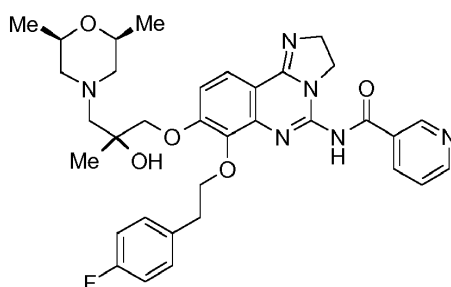
**30 Etapa 3: Preparación de rel-2-amino-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida**

Una suspensión de rel-2-amino-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida (0,55 g) en DMF (7,5 ml) se trató con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,68 g, 2,10 mmol), seguido de bromuro de 2-(4-fluorofenil)etilo (0,12 ml, 0,839 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y durante 6 h a 50 °C. A la mezcla resultante se le añadió más cantidad de

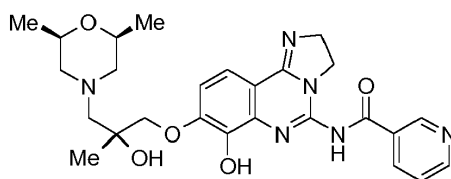
bromuro de 2-(4-fluorofenil)etilo (0,10 ml, 0,700 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se separó entre agua (50 ml) y una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando HPLC para proporcionar rel-2-amino-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida (0,046 g, 1,5 % en 2 etapas): HPLC tiempo de retención 1,21 min.; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,07 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,63-2,78 (m, 2H), 3,10 (t aparente, J=6,9 Hz, 2H), 3,22 (s a, 2H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,86-3,98 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,42 (t aparente, J=6,8 Hz, 2H), 4,46-4,54 (m, 2H), 7,06 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,33 (dd, J=5,7, 8,7 Hz, 2H), 7,41 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=9,0 Hz, 1H), 9,01 (s, 2H); espectro de masas *m/z* 645 ((M-1)<sup>-</sup>, 100 %), 647 ((M+1)<sup>+</sup>, 12 %).

### Ejemplo 12

#### Preparación de rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida



#### Etapas 1: Preparación de rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida



Una suspensión de rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 10, Etapa 3, 0,27 g, 0,51 mmol) en N-metilpirrolidinona (5 ml) se calentó a 100 °C y se añadió Na<sub>2</sub>S (0,199 g, 2,55 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 160 °C durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida (0,3 mbar). El residuo se trató con agua (25 ml), se hizo ácido usando una solución 1 N de HCl y el pH se ajustó a 7 usando una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se extrajo con una solución 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo (0,20 g) que contenía N-metilpirrolidinona se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Etapas 2: Preparación de rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida

A una suspensión de rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (0,200 g) en DMF (7,5 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,513 g, 1,57 mmol, 4,0 equiv.), seguido de bromuro de 2-(4-fluorofenil)etilo (0,11 ml, 0,787 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró a presión reducida. El residuo 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 saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo (0,26 g) se purificó usando MPLC (columna de fase inversa Isolute Flash NH<sub>2</sub>; 100 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 10 min, gradiente a 90 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 10 % de MeOH durante 10 minutos; gradiente a 80 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 20 % de MeOH durante 10 min; y 80 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 20 % de MeOH durante 10 min.) para dar un material (0,10 g), que se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa para dar rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]piridin-3-carboxamida (0,015 g, 0,5 % en 2 etapas): HPLC tiempo de retención 1,34 min.; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1 gota de TFA-*d*) δ 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,10 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,66-2,79 (m, 2H), 3,11 (t aparente, J=7,1 Hz, 2H), 3,23 (s a, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 4,47 (t aparente, J=6,8 Hz, 2H), 4,53-4,60 (m, 2H), 7,07 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J=5,6, 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J=5,1, 8,1 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,86 (d a, J=8,1 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=1,5, 5,3 Hz, 1H), 9,47 (d, J=1,5 Hz, 1 H); espectro de masas *m/z* 631 ((M+1)<sup>+</sup>, 0,8 %).

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal según se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento que sea conocido para el experto en la materia. 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 sea conocido para el experto en la materia.

## 5 Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración al paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita un tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que se comprenden de 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 inócuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del principio activo de manera que cualquier efecto secundario atribuible al portador no vicia los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia usando cualquiera de las formas de dosificación unitaria efectivas convencionales, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y programada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, comprimidos bucodispersables, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones y se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria pueden ser una cápsula convencional de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden comprimir con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la disgregación y disolución del comprimido tras la administración tal como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y para evitar la adhesión de material del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones del comprimido, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, de calcio o de cinc, colorantes, agentes de color, y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o aromatizante de cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en las formas de dosificación líquida oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, tanto con como sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros materiales diversos como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en la 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) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como 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 polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del 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 abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metilparabenos y propilparabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en, preferentemente, un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones azucaradas relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como polietilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol 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 agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

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

25 Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán típicamente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Los conservantes y los tampones también se pueden usar ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, del inglés hydrophile-lipophile balance) preferentemente desde aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación preferentemente oscila desde aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el anterior HLB o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

35 Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos usado en formulaciones parenterales son la clase de los ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido etileno con una base hidrofóbica, formado por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxoetileno, 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 anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno.

50 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución estéril inyectable o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico por vía parenteral. Los diluyentes o solventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean de manera convencional como disolventes o medios de suspensión. A tal fin, se puede emplear cualquier aceite blando, fijo, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

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

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de

parches transdérmicos para el suministro de los agentes farmacéuticos es bien conocido en la materia (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.023.252, presentada el 11 de junio de 1991). Tales parches se pueden construir para el suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

5 Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas de microesferas poliméricas y de geles poliméricos que son conocidos en la materia.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica para el paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de suministro mecánico para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocido en la materia. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para puentear la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de suministro implantables, usados para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991.

15 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes convencionales de composición farmacéuticamente aceptables, referidos de manera general como vehículos o diluyentes, tal como se necesite o se desee. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiada. Tales ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias: Power, 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.

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su vía de administración prevista incluyen:

25 **agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

**agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

**adsorbentes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);

30 **propulsores de aerosol** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a 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 no se limitan a nitrógeno y argón);

**conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

35 **conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorbutanol, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico y timerosal);

40 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

**materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloque, gomas naturales y sintéticas, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

**agentes tamponadores** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato de sodio)

45 **agentes de vehículo** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostática y agua bacteriostática para inyección)

**agentes quelantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético)

50 **colorantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a FD&C Rojo N.º 3, FD&C Rojo N.º 20, FD&C Amarillo N.º 6, FD&C Azul N.º 2, D&C Verde N.º 5, D&C Naranja N.º 5, D&C Rojo N.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

**agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);

- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoesterato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato ftalato de celulosa)
- 5 **aromatizantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerina); aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 10 **bases de ungüentos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrofílico, ungüento de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- potenciadores de penetración (suministro transdérmico)** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes de grasas saturadas o insaturadas, ésteres de grasas saturadas o insaturadas, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados del fosfatidil, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)
- 15 **plastificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua potable, agua para inyecciones, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 20 **agentes de refuerzo** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases de supositorios** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- 25 **tensioactivos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);
- agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- 30 **agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);
- aglutinantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- 35 **diluyentes de comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- agentes de recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);
- 40 **excipientes de compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);
- disgregantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato sódico de almidón y almidón);
- 45 **fluidificante de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

**opacantes de comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio);

**agentes de pulido de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnaúba y cera blanca);

**agentes espesantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

5 **agentes de tonicidad** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro sódico);

**agentes de aumento de viscosidad** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

**agentes humectantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetileno oxacetanol, lecitinas, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

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

15 Polvo liofilizado para administración de IV: Se puede preparar una preparación estéril con

(i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril inyectable o dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que posteriormente se diluye con solución salina o dextrosa al 5 % a 0,2-0,4 mg/ml y se administra bien con bolo de IV o mediante infusión de IV durante 15-60 minutos.

20

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto deseado insoluble en agua de la presente invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

25 9 mg/ml de cloruro sódico

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de cubierta dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de dos piezas de gelatina dura, 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.

30 Cápsulas de gelatina blanda: 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 blanda que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicamento miscible en agua.

35 Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 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. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

40 Cápsulas/comprimidos de liberación inmediata: Estas son formas sólidas de dosificación oral preparadas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y suministro del medicamento. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos del fármaco se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

45

### Terapias de combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno u otros agentes farmacéuticos más donde la combinación no provoca efectos adversos



inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes antihiperproliferativos u otros agentes indicadores conocidos, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes con ADN, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica o antihormonas.

El agente farmacéutico adicional puede ser aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasin, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o tice BCG, bestatin, acetato de betametasona, fosfato de sodio de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodróico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadrón, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol, desloreline, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatina, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinilestradiol, etiol, ácido etidronico, etopophos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hycamtin, hidrocortona, eritrohidroxiniladenedina, hidroxurea, 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 de calcio del ácido levofolinico, levothroid, levoxyl, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, menest, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanil, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, permarin, procarbazona, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de rhenio-186, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, synthroid, tamoxifeno, tamsulosin, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotopa, tirotropina, ácido tiludróico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, viruzilin, zinecard, estimalámero de zinostatina, zofrán, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifene, asoprisnil, atamestano, atrasentan, sorafenib, avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasteride, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de hidrogel de histrelina, DOTMP de holmio-166, ácido ibandróico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarelina, nemorubicina, 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, taxoprexin, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledróico o combinaciones de los mismos.

En una realización de la presente invención, un compuesto de fórmula general (I) tal como se define en el presente documento se puede administrar de manera opcional en combinación con uno o más de los siguientes: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, KIA 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomina, darbeopetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandróico, 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, melfalano, mepitiostana, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida,

miltefosina, miriplatina, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidróico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedróico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timafalsina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledróico, zorubicina.

Los agentes antihiperproliferativos que se pueden añadir a la composición incluyen pero no se limitan a compuestos enumerados en los regímenes de fármacos de quimioterapia para el cáncer en la 11ª Edición Índice de Merck, (1996), tal como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxíurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifen, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, aquellos compuestos reconocidos por usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman (Novena edición), editor Molinoff y col., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), tal como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, cladribina de 5-azacitidina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con agentes terapéuticos proteínicos. Tales agentes terapéuticos proteínicos para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, un interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta o gamma), anticuerpos monoclonales supraagonistas, Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileukin difitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, rinfabato de mecasermina, oprelvekina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, agentes radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna de NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna de Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapótido, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab enlazado con radioisótopos que emiten partículas alfa, EM-1421, vacuna de HyperAcute, celmoleucina de tucotuzumab, galiximab, HPV-16-E7, Javelin-cáncer de próstata, Javelin-melanoma, vacuna de NY-ESO-1, vacuna de EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredicina besutodox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacunas, CTP-37, efungumab o 1311-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como el agente terapéutico proteínico incluyen, aunque no de forma limitativa, muromonab-CD3, abcximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab y infliximab.

Un compuesto de fórmula general (I) tal como se define en el presente documento se puede administrar de manera opcional en combinación 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, tricitribina, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, zotarolimus, ZSTK-474

Por lo general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirán para:

(1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solos,

(2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

5 (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolera mejor en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias con un único agente y otras ciertas terapias combinadas,

(4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,

(5) proporcionar una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,

10 (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,

(7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor y/o

15 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados por separado, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes de cáncer producen efectos antagónicos.

#### **Procedimientos de sensibilización de las células a la radiación**

20 En una realización diferente de la presente invención, se puede usar 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 de radiación de la célula hace que la célula sea más susceptible al daño del ADN y 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 compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento de eliminar una célula, en el que a una célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con radioterapia convencional.

25 La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento para hacer que una célula sea 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 producir o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de que la célula se ha tratado 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, con el fin de provocar daño en el ADN para inhibir la función de la célula normal o eliminar la célula.

30 En una realización, se elimina una célula tratando a la célula con al menos un agente de daño de 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 de daño de ADN para eliminar a la célula. Los agentes de daño de ADN útiles en la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

35 En otra realización, se elimina una célula tratando a la célula con al menos un procedimiento para provocar o inducir daño de ADN. Tales procedimientos incluyen, aunque no de forma limitativa, la activación de una vía de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se activa la vía, la inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se inhibe la vía, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado daño en el ADN. A modo de ejemplo no limitante, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, previniendo de este modo la reparación de daño en ADN y dando como resultado la acumulación anómala de daño de ADN en una célula.

40 En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención es para su uso en la administración a una célula antes de la radiación u otra inducción de daño de ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención es para su uso en la administración a una célula de manera concomitante con la radiación u otra inducción de daño de ADN en la célula. En otro aspecto más de la invención, un compuesto de la invención es para su uso en la administración a una célula inmediatamente después de que la radiación u otra inducción de daño de ADN en la célula hayan comenzado. En otro aspecto, la célula está *in vitro*. En otra realización, la célula está *in vivo*.

50 Tal como se menciona anteriormente, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben alo-MEK y se pueden usar, por tanto, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias inapropiadas, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas

inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en la que el crecimiento celular descontrolado, la proliferación y/o la supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por alo-MEK, tal 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 que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre 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, tal como se describe y se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, tal como se menciona anteriormente.

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

Las enfermedades a las que se hace referencia en los dos párrafos anteriores son enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en la que el crecimiento celular descontrolado, la proliferación y/o la supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares 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 que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", tal como se usa en el presente documento, se entiende que preferentemente significa una respuesta que es menor de, o mayor de lo normal, y que se asocia con, es responsable de, o da como resultado, la patología de dichas enfermedades.

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

### **Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos**

La presente invención se refiere a compuestos de la presente invención y a composiciones de la misma, para su uso en un procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o para producir apoptosis. El presente procedimiento comprende la administración a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia benigna de la próstata (HBP), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis a distancia. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limita a carcinoma del pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma del tallo del cerebro y glioma 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 de testículo. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, cervical, de ovario, de vagina y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer de ano, colon, colorrectal, esofágicos, vesícula biliar, gástrico, páncreas, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, de pene, riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y cánceres renales papilares humano.

5 Los cánceres de 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.

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

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, cáncer de labio y cavidad oral y cáncer de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, 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 rabdomiosarcoma.

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

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

La expresión "que trata" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo del presente documento se usa de manera convencional, por ejemplo, la administración o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, mitigar, reducir, mitigar, mejorar la afección de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

#### 25 **Procedimientos de tratamiento de trastornos de cinasa**

La presente invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con actividad anómala de cinasa mitógena extracelular, incluyendo, aunque no de forma limitativa, ictus, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjertos, choque séptico o asma.

30 Las cantidades eficaces de compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de antecedentes anteriormente. Sin embargo, tales cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

35 La frase "actividad de cinasa anómala" o "actividad de tirosina cinasa anómala", incluye cualquier expresión o actividad anómala de los genes que codifican la cinasa o de los polipéptidos que codifican. Los ejemplos de tal actividad anómala, incluyen, aunque no de forma limitativa, la sobreexpresión de los genes o polipéptidos; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones génicas, deleciones, sustituciones, adiciones, etc.

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

#### **Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos**

45 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anómala. La expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser deletérea para un organismo. Una serie de afecciones patológicas se asocian con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana isquémica, y retinopatía de la prematuridad [Aiello y col. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer y col. Lab. Invest. 1995, 72, 638], degeneración macular relacionado con la edad [AMD, del inglés *age-related macular degeneration*; véase, Lopez y col. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis de la endoprótesis, reestenosis del injerto vascular, etc. Además, el aumento del suministro de sangre asociado con el

tejido canceroso y neoplásico, fomenta el crecimiento, lo que lleva a un agrandamiento rápido del tumor y a metástasis. Por otra parte, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para células renegadas, fomentando la metástasis y la consecuente proliferación del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; mediante la inhibición, el bloqueo, la reducción, la disminución, etc. de la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de tales tipos celulares.

### **Dosis y administración**

Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrarse en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar de manera amplia de acuerdo con tales consideraciones como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período del tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y la importancia de la afección tratada.

La cantidad total de principio activo a administrar variará generalmente 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. Las pautas de dosificación clínicamente útiles variarán desde una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" en el que un paciente no se medica con un fármaco durante un determinado período de tiempo, puede ser beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria media para la administración mediante inyección, incluyendo las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del total del peso corporal. El régimen de dosificación rectal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario medio será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrado entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario medio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y continuo para cada paciente variará dependiendo de la naturaleza y gravedad de la afección según lo determinado por el médico de asistencia, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el momento de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo se puede determinar por los expertos en la materia usando pruebas de tratamiento convencionales.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, es decir, profilaxis, de crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todos los grados y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Los procedimientos para probar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la materia.

Los experimentos de prueba de ejemplo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

### **EVALUACIÓN BIOLÓGICA**

La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede ilustrar, por ejemplo, mediante su actividad *in vitro* en el ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro* descrito a continuación. La conexión entre la actividad en los ensayos *in vitro* de proliferación de células tumorales y la actividad antitumoral en el entorno clínico se ha establecido muy bien en la materia. Por ejemplo, la utilidad terapéutica de los inhibidores de taxol (Silvestrini y col., 1993), taxotere (Bissery y col., 1995) y topoisomerasa (Edelman y Gandara, 1996) se demostraron con el uso de ensayos de proliferación tumoral *in vitro*.

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

### **Ensayos Biológicos**

5 Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se comunicaron bien como valores promedio o como valores medianos, en el que

- el valor promedio, también referido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos de ensayar una o más lotes sintéticos.

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

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

#### Productos químicos y materiales de ensayo

20 Como reactivos para la reacción de quinasa propiamente dicha y para la cuantificación del producto de reacción, se usó el kit de ensayo de HTRF en cinasa PI3K de Millipore (n.º 33-017). Con este kit, el fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>) generado en la reacción de cinasa se detecta mediante desplazamiento de un ligando biotinilado de un complejo de transferencia de energía que consiste en un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH etiquetado con GST, PIP<sub>3</sub> biotinilada y estreptavidina-aloficocianina (APC). Como cinasa, se usó un complejo de p110 $\alpha$  humana de longitud completa recombinante marcado con His6 en N-terminal y una p85 $\alpha$  humana de longitud completa, recombinante y sin etiquetar, se coexpresan mediante células de insecto Sf21 infectadas por baculovirus y purificadas usando Ni<sup>2+</sup>/NTA-agarosa (Millipore, n.º de producto 14-602).

25 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución 80 veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añadieron 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 desvelada por el vendedor) y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo 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 estaban en el intervalo de 90 ng/ml. Después se inició la reacción de la cinasa mediante la adición de 1  $\mu$ l de una solución de adenosina trifosfato (ATP, 40  $\mu$ M => conc. final en 4  $\mu$ l de volumen de ensayo es 10  $\mu$ M) en tampón de reacción y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 20 minutos a 22 °C.

30 La reacción se detuvo mediante la adición de 1  $\mu$ l de una solución de parada (que contienen el PIP<sub>3</sub> biotinilado usado como un marcador), después, se añadió 1  $\mu$ l de mezcla de detección (que contiene un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH etiquetado con GST, y estreptavidina-aloficocianina) y la mezcla resultante se incubó 3 horas a 22 °C para permitir la formación de complejos entre los reactivos de detección y bien la PIP<sub>3</sub> generada en la reacción de cinasa, o bien la PIP<sub>3</sub> biotinilada añadida con la solución de parada. Posteriormente, la cantidad de complejo de transferencia de energía que consiste en un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH etiquetado con GST, PIP<sub>3</sub> biotinilada y estreptavidina-aloficocianina (APC) biotiniladas se evaluó 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 tras 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 proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de PIP<sub>3</sub> biotinilada unida al dominio PH etiquetado con GST, que se correlaciona negativamente con la cantidad de PIP<sub>3</sub> generada. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición; todos los otros componentes del ensayo en ausencia de enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 25  $\mu$ M a 1,3 nM (25  $\mu$ M, 8,3  $\mu$ M, 2,8  $\mu$ M, 0,93  $\mu$ M, 0,31  $\mu$ M, 103 nM, 34 nM, 11 nM, 3,8 nM y 1,3 nM, una dilución en serie preparada por separado antes del ensayo a nivel de soluciones madre concentradas 80 veces mediante diluciones seriadas a 1:3) en valores duplicados para cada concentración y los valores de  $CI_{50}$  se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

Los siguientes componentes de ensayo presentaron una  $Cl_{50}$  promedio en el ensayo bioquímico de PI3K alfa de menos de 10 nanomolar: 1, 7, 10 y 11. Los siguientes componentes de ensayo presentaron una  $Cl_{50}$  promedio en el ensayo bioquímico de PI3K alfa de entre 10 y 50 nanomolar: 2, 3, 8, 9 y 12. Los valores de inhibición porcentual obtenidos para compuestos de ejemplo a una concentración de 0,93  $\mu\text{M}$  se dan en la Tabla 1.

## 5 Determinación del % de inhibición y los valores de $Cl_{50}$ de compuestos en ensayo de cinasa PI3K $\beta$

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

### Productos químicos y materiales de ensayo

10 Como reactivos para la reacción de quinasa propiamente dicha y para la cuantificación del producto de reacción, se usó el kit de ensayo de HTRF en cinasa PI3K de Millipore (n.º 33-017). Con este kit, el fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>) generado en la reacción de cinasa se detecta mediante desplazamiento de un ligando biotinilado de un complejo de transferencia de energía que consiste en un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH etiquetado con GST, PIP<sub>3</sub> biotinilada y estreptavidina-aloficocianina (APC). Como cinasa, se usó un complejo de p110 $\beta$  humano de longitud completa recombinante marcado con His6 en N-terminal y una p85 $\alpha$  humana de longitud completa, recombinante y sin etiquetar, coexpresado mediante células de insecto Sf21 infectadas por baculovirus y purificadas usando Ni<sup>2+</sup>/NTA-agarosa (Millipore, n.º de producto 14-603).

20 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución 80 veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añadieron 3  $\mu\text{l}$  de una solución de PI3K $\beta$  y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>, 13,8  $\mu\text{M}$  => conc. final en 4  $\mu\text{l}$  de volumen de reacción = 10  $\mu\text{M}$ ) en tampón de reacción 1x (composición exacta no desvelada por el vendedor) y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. La cantidad de PI3K $\beta$  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 estaban en el intervalo de 120 ng/ml. Después se inició la reacción de la cinasa mediante la adición de 1  $\mu\text{l}$  de una solución de adenosina trifosfato (ATP, 40  $\mu\text{M}$  => conc. final en 4  $\mu\text{l}$  de volumen de ensayo es 10  $\mu\text{M}$ ) en tampón de reacción y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 20 minutos a 22 °C.

30 La reacción se detuvo mediante la adición de 1  $\mu\text{l}$  de una solución de parada (que contienen el PIP<sub>3</sub> biotinilado usado como un marcador). Después, se añadió 1  $\mu\text{l}$  de mezcla de detección (que contiene un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH etiquetado con GST, y estreptavidina-aloficocianina) y la mezcla resultante se incubó 3 horas a 22 °C para permitir la formación de complejos entre los reactivos de detección y bien la PIP<sub>3</sub> generada en la reacción de cinasa, o bien la PIP<sub>3</sub> biotinilada añadida con la solución de parada. Posteriormente la cantidad de complejo de transferencia de energía que consiste en un anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con Europio, un dominio PH etiquetado con GST, PIP<sub>3</sub> biotinilada y estreptavidina-aloficocianina (APC) biotiniladas se evaluó 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 tras 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 proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de PIP<sub>3</sub> biotinilada unida al dominio PH etiquetado con GST, que se correlaciona negativamente con la cantidad de PIP<sub>3</sub> generada. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes del ensayo en ausencia de enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos de ensayo se probaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 25  $\mu\text{M}$  a 1,3 nM (25  $\mu\text{M}$ , 8,3  $\mu\text{M}$ , 2,8  $\mu\text{M}$ , 0,93  $\mu\text{M}$ , 0,31  $\mu\text{M}$ , 103 nM, 34 nM, 11 nM, 3,8 nM y 1,3 nM, una dilución en serie preparada por separado antes del ensayo a nivel de soluciones madre concentradas 80 veces mediante diluciones seriadas a 1:3) en valores duplicados para cada concentración y los valores de  $Cl_{50}$  se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

45 Los siguientes componentes de ensayo presentaron una  $Cl_{50}$  promedio en el ensayo bioquímico de PI3K beta de menos de 10 nanomolar: 9. Los siguientes componentes de ensayo presentaron una  $Cl_{50}$  promedio en el ensayo bioquímico de PI3K beta de entre 10 y 50 nanomolar: 2, 7, 8, 11. Los siguientes componentes de ensayo presentaron una  $Cl_{50}$  promedio en el ensayo bioquímico de PI3K beta de más de 50 nanomolar: 1, 3, 10 y 12. Los valores de inhibición porcentual obtenidos para compuestos de ejemplo a una concentración de 0,93  $\mu\text{M}$  se dan en la Tabla 1. Los ejemplos 2-3 y 10-11 son ejemplos de referencia.



Tabla 1

Ejemplo n.º	% de inhibición promedio de PI3K alfa a 0,93 µM	% de inhibición promedio 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}piridin-3-carboxamida
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}piridin-3-carboxamida
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}piridin-3-carboxamida
7	91,5	90,0	2,78	N-(8-{{(2R)-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxi-propil}oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridin-3-carboxamida
8	99,9	96,7	2,28	N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-propil}oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridin-3-carboxamida
9	98,8	101,5	0,63	N-{7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-8-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridin-3-carboxamida
10	93,2	81,6	8,95	rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}oxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridin-3-carboxamida
11	108,7	95,3	9,66	rel-2-amino-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}pirimidina-5-carboxamida
12	103,7	100,0	3,69	rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridin-3-carboxamida

Se cree que un experto en la materia, usando la información precedente y la información disponible en la técnica, puede utilizar la presente invención hasta su máxima extensión. Los expertos en la materia reconocerán que la invención puede ponerse en práctica con variaciones sobre las estructuras, materiales, composiciones y procedimientos desvelados según se exponen en el presente documento. Los compuestos descritos en los ejemplos están destinados a ser representativos de la invención y se entenderá que el ámbito de la invención no se limita al ámbito de los ejemplos. Los encabezados de los temas expuestos anteriormente están destinados a ser una guía en la que puede encontrarse determinada información en la solicitud, pero no están destinados a ser la única fuente en la solicitud en la que pueda encontrarse información sobre tales temas.

### Referencias

Abbosh, P.H.; Nephew, K.P. *Thyroid* 2005, 15, 551-561. Multiple signaling pathways converge on  $\beta$ -catenin in thyroid cancer.

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.
- 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 with high frequency in 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 in PIK3CA are oncogenic in 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.
- Bénistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. Oncogene 2000, 19, 5083-5090. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase  $\alpha$  (p85 $\alpha$ -p110 $\alpha$ ) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase  $\beta$  (p85 $\alpha$ -p110 $\beta$ ) in *de novo* DNA synthesis of human colon carcinoma cells.
- Bissery, M.-C.; Nohynek, G.; Sanderink, G.-J.; Lavelle, F. Anti-CancerDrugs 1995, 6, 339-355. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part I: preclinical experience.
- 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 in 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 phosphoinositide 3-kinases.
- Brugge, J.; Hung, M.-C.; Mills, G.B. Cancer Cell 2007, 12, 104-107. A new mutational activation in the PI3K pathway.
- Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, 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 phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor.
- 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 with PIK3CA amplification in 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 in ovarian and breast cancer.
- 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 phosphorylation.
- Chan, T.O.; Tschlis, P.N. Sci. STKE 2001, 2001, pe1. PDK2: a complex tail in one Akt.
- Chen, Y.L.; Law, P.-Y.; Loh, H.H. Curr. Med. Chem.: Anti-CancerAgents 2005, 5, 575-589. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy.
- Ciechomska, I.; Pyrzynska, 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 in 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 glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B.
- 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.
- 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. Angiotensin-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 phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt.

- Diehl, J.A.; Cheng, M.; Roussel, M.F.; Sherr, C.J. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  regulates cyclin 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.
- Domin, J.; Waterfield, M.D. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95. Using structure to define the function of phosphoinositide 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.
- Figuroa, 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.
- 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.
- 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.
- Gershtein, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 5 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.
- Itoh, T.; Takenawa, T. *Cell. Signalling* 2002, 14, 733-743. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signalling.
- 10 Janssen, J.W.G.; Schleithoff, L.; Bartram, C.R.; Schulz, A.S. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme.
- 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 $\beta$  in cell growth, metabolism and tumorigenesis.
- 15 Jia, S.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009, 21, 199-208. Should individual PI3 kinase isoforms be targeted in cancer?
- 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 phosphoinositide 3-kinase.
- 20 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 phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO).
- Kang, S.; Bader, A.G.; Vogt, P.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102, 802-807. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic.
- 25 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 phosphoinositide 3-kinase.
- 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 phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer.
- 30 Kim, A.H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T.F.; Chao, M.V. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1.
- 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 in cancer and chemoresistance.
- 35 Klippel, A.; Kavanaugh, W.M.; Pot, D.; Williams, L.T. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-344. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain.
- Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciana, P.; Downward, J.; Parker, P.J. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras.
- Kops, G.J.P.L.; De Rooter, 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.
- 40 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 and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells.
- 45 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 in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas.
- Lemmon, M.A. *Traffic* 2003, 4, 201-213. Phosphoinositide recognition domains.
- 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 in Ovarian and Breast Cancers.
- 50 Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S.I.; Puc, J.; Miliareis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S.H.; Giovanella, B.C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M.H.; Parsons, R. *Science* 1997,

- 275, 1943-1947. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in 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 in gastric adenocarcinoma.
- 5 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 in 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 in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis.
- 10 Liu, P.; Cheng, H.; Roberts, T.M.; Zhao, J.J. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009, 8, 627-644. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer.
- Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J.S.; Heidaran, M.A. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF.
- 15 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 in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes.
- 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 in cervical cancer.
- 20 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.
- 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 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer.
- 25 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 phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function.
- 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 by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients.
- 30 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 in 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 in injectable products.
- 35 Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. *CancerRes.* 2005, 65, 10669-10673. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in 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.
- 40 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 phosphate 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 in cancer therapy.
- 45 Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer.
- Pastorino, J.G.; Tafani, M.; Farber, J.L. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositol-3-OH kinase-dependent pathway.

- Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payraastre, B. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases.
- Phillips, W.A.; St. Clair, F.; Munday, A.D.; Thomas, R.J.S.; Mitchell, C.A. *Cancer* 1998, 83, 41-47. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors.
- 5 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 phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in 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.
- 10 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 phosphatidylinositol-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 in vitro and in vivo.
- 15 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 in epithelial cells.
- Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S.A. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction.
- 20 Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994, 91, 9185-9189. The phosphatidylinositol 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 in anti-apoptotic PDGF signalling.
- 25 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 with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in 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.
- 30 Samuels, Y.; Ericson, K. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82. Oncogenic PI3K and its role in 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 in human cancers.
- 35 Scheid, M.P.; Marignani, P.A.; Woodgett, J.R. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in 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 in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin.
- 40 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-phosphorylated p27Kip1.
- 45 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 phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in 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 in ovarian cancer.

- 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.
- 5 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.
- 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 in Malignant Melanoma.
- 10 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.
- Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* 2005, 5, 449-462. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells.
- 15 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 in multiple advanced cancers.
- Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer.
- 20 Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution.
- Strickley, R.G. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1999, 53, 324-349. Parenteral formulations of small molecules therapeutics marketed in the United States (1999). Part I.
- 25 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.
- Tanaka, M.; Grossman, H.B. *Gene Therap.* 2003, 10, 1636-1642. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin.
- 30 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.
- Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N.M.; Cowsert, L.M.; Moodie, S.; Stokoe, D. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells.
- Toker, A. *Cell Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779. Phosphoinositides and signal transduction.
- 35 Traer, C.J.; Foster, F.M.; Abraham, S.M.; Fry, M.J. *Bull. Cancer (Paris)* 2006, 93, E53-58. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies?
- Vanhaesebroeck, B.; Leever, 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-phosphorylated inositol lipids.
- 40 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 phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer.
- Vogt, P.K.; Gymnopoulos, M.; Hart, J.R. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009, 19, 12-17. PI 3-kinase and cancer: changing accents.
- 45 Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. *Human Mutation* 2005, 25, 322. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas.
- Wee, S.; Lengauer, C.; Wiederschain, D. *Curr. Opin. Oncol.* 2008, 20, 77-82. Class IA phosphoinositide 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 with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines.

5 Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion.

Workman, P. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment.

10 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 in human breast cancer.

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 in cancer: variations on a theme.

15 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 in 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 in prostate cancer cells.

20 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.

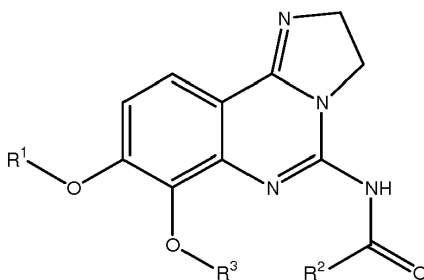
Zhichkin, P.; Fairfax, D.J.; Eisenbeis, S.A. *Synthesis* 2002, 720-722. A general procedure for the synthesis of 2-substituted pyrimidine-5-carboxylic esters.

25 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 phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells.



## REIVINDICACIONES

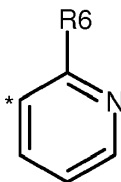
1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que:

- 5 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:

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

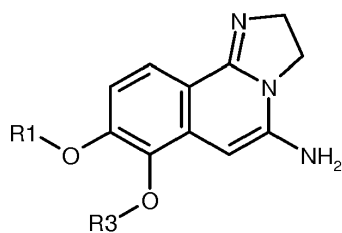
- 10 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1 grupo R<sup>8</sup>;  
R<sup>4</sup> es hidroxilo;  
R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, representan un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros, que contiene un átomo de oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>6</sup>;  
15 cada vez que aparece R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo;  
cada vez que aparece R<sup>8</sup> es arilo;  
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. Un compuesto, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 *N*-(8-(((2R)-3-(dipropan-2-ilamino)-2-hidroxiopropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida  
*N*-{8-(((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxiopropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)piridin-3-carboxamida  
*N*-{7-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]-8-[2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridin-3-carboxamida  
rel-*N*-{8-(((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropil)oxi)-7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il}piridin-3-carboxamida,

- 30 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. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer que un compuesto intermedio de fórmula general (XI):

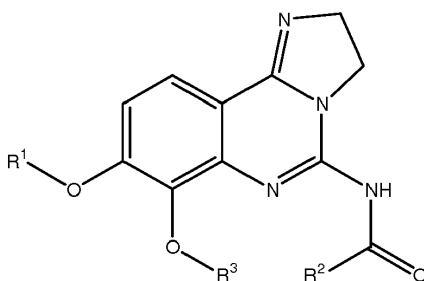


(XI)

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, reaccione con un compuesto de fórmula general (XIa):



- 5 en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, dando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



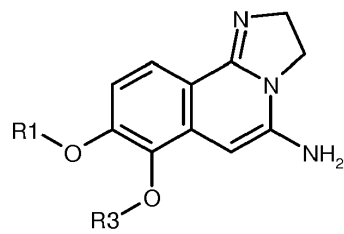
(I)

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

- 10 4. 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 2, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.
- 15 5. 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 2 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. Una combinación farmacéutica que comprende:
- 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 2; y
  - uno o más agentes seleccionados a partir 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; Melfalano; 5-fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; y antiandrógeno, tal como Flutamida, acetato de ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado del platino, tal como Cisplatino o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.
- 25 7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolado, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de PI3K, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolado, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores
- 30
- 35

cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

5 8. Un compuesto de fórmula general (XI):



(XI)

en la que R1 y R3 son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

10 9. Uso de compuestos de fórmula general (XI) de acuerdo con la reivindicación 8, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.