

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 163**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/34** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2009 PCT/US2009/000038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009 WO09088986**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2009 E 09700424 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2240451**

54 Título: **Derivados de isoquinolinona sustituidos con una purina útiles como inhibidores de la PI3K**

30 Prioridad:

**04.01.2008 US 9971**

**26.09.2008 US 194294**

**05.12.2008 US 201146**

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

**19.12.2017**

73 Titular/es:

**INTELLIKINE, INC. (100.0%)**

**10931 NORTH TORREY PINES ROAD, SUITE 103**

**LA JOLLA, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**REN, PINGDA;**

**LIU, YI;**

**WILSON, TROY, EDWARD;**

**LI, LIANSHENG;**

**CHAN, KATRINA y**

**ROMMEL, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

ES 2 647 163 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

Derivados de isoquinolinona sustituidos con una purina útiles como inhibidores de la PI3K

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales estadounidenses con los n.ºs de serie 61/009.971 presentada el 4 de enero de 2008, 61/194.294 presentada el 26 de septiembre de 2008 y 61/201.146 presentada el 5 de diciembre de 2008.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La actividad de las células puede regularse mediante señales externas que estimulan o inhiben los acontecimientos intracelulares. En el proceso mediante el cual las señales estimuladoras o inhibitoras son transmitidas hacia y dentro de una célula para desencadenar una respuesta intracelular se denomina transducción de señal. Durante las pasadas décadas se han elucidado cascadas de acontecimientos de transducción de señales y se ha averiguado que juegan un papel clave en una variedad de respuestas biológicas. Se ha averiguado que los defectos en diversos componentes de las rutas de transducción de señales son responsables de un vasto número de enfermedades, incluyendo numerosas formas de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades vasculares y neuronales (Gaestel *et al.* Current Medicinal Chemistry (2007) 14: 2214 - 2234).

20 Las quinasas representan una clase importante de moléculas de señalización. Las quinasas pueden clasificarse de forma general en quinasas de proteínas y quinasas de lípidos, y ciertas quinasas muestran unas especificidades dobles. Las quinasas de proteínas son enzimas que fosforilan otras proteínas y/o a sí mismas (es decir, autofosforilación). Las quinasas de proteínas pueden clasificarse de forma general en tres grupos principales basándose en su utilización del sustrato: quinasas de tirosina, que fosforilan predominantemente sustratos sobre  
25 residuos de tirosina (por ejemplo, de erb2, del receptor del PDGF, del receptor del EGF, del receptor del VEGF, de src, de abl), quinasas de serina / treonina, que fosforilan predominantemente sustratos sobre residuos de serina y/o treonina (por ejemplo, mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt) y quinasas de especificidad doble, que fosforilan sustratos sobre residuos de tirosina, serina y/o treonina.

30 Las quinasas de lípidos son enzimas que catalizan la fosforilación de lípidos. Estas enzimas y los fosfolípidos fosforilados resultantes y las moléculas orgánicas biológicamente activas derivadas de los lípidos, juegan un papel en muchos procesos fisiológicos diferentes, incluyendo la proliferación, la migración, la adhesión y la diferenciación celulares. Ciertas quinasas de lípidos están asociadas a la membrana y catalizan la fosforilación de los lípidos contenidos en, o asociados con, las membranas celulares. Algunos ejemplos de dichas enzimas incluyen quinasas  
35 de fosfoinosítido(s) (tales como las PI3-quinasas, las PI4-quinasas), quinasas de diacilglicerol y quinasas de esfingosina.

40 La ruta de señalización de las quinasas de 3-fosfoinosítido (PI3Ks) es uno de los sistemas con más mutaciones en los cánceres humanos. La señalización de las PI3K también es un factor clave en otras muchas enfermedades de los seres humanos. La señalización de las PI3K está implicada en muchos estados patológicos incluyendo dermatitis alérgica de contacto, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad inflamatoria del intestino, trastorno pulmonar obstructivo crónico, psoriasis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades relacionadas con complicaciones diabéticas y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular tales como el síndrome coronario agudo.

45 Las PI3K son miembros de una familia única y conservada de quinasas de lípidos intracelulares que fosforilan el grupo 3'-OH de fosfatidilinositoles o de fosfoinosítidos. La familia de las PI3K comprende quinasas con distintas especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación (Katso *et al.*, 2001). La clase I de las PI3K (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$  y p110 $\gamma$ ) es activada normalmente por las quinasas de tirosina por los receptores acoplados a  
50 proteínas G para generar el PIP3, que participa en factores cascada abajo tales como los de la ruta Akt / PDK1, mTOR, las quinasas de la familia Tec y las GTPasas de la familia Rho. Las clases II y III de las PI3-K juegan un papel clave en el tráfico intracelular a través de la síntesis de PI(3)P y de PI(3,4)P2. Las PIKK son quinasas de proteínas que controlan el crecimiento celular (mTORC1) o monitorizan la integridad genómica (ATM, ATR, DNA-PK y hSmg-1).

55 La isoforma delta ( $\delta$ ) de la clase I de las PI3K ha sido implicada, en particular, en varias enfermedades y procesos biológicos. La PBK  $\delta$  es expresada principalmente en células hematopoyéticas, incluyendo leucocitos tales como los linfocitos T, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos, linfocitos B y macrófagos. La PBK  $\delta$  está implicada íntegramente en las funciones del sistema inmunitario de los mamíferos, tales como la función de los linfocitos T, la activación de los linfocitos B, la activación de los mastocitos, la función de las células dendríticas y la actividad de los  
60 neutrófilos. Debido a su papel integral en la función del sistema inmunitario, la PBK  $\delta$  también está implicada en una diversidad de enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria indeseable tales como reacciones alérgicas, enfermedades inflamatorias, angiogénesis mediada por inflamación, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunes tales como lupus, asma, enfisema y otras enfermedades respiratorias. Otra clase I de las PBK implicada en la función del sistema inmunitario incluye la PBK  $\gamma$ , que juega un papel en la señalización de los leucocitos y ha sido implicada en la inflamación, la artritis reumatoide y en enfermedades autoinmunes tales como el

lupus.

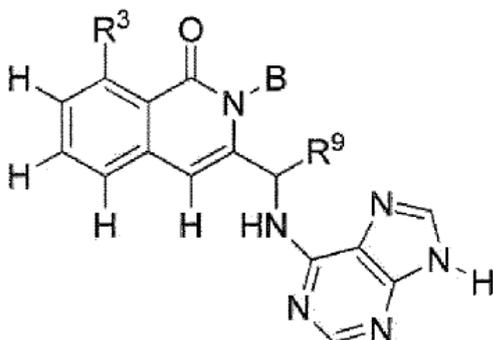
Los mediadores cascada debajo de la vía de transducción de señales de las PBK incluyen la Akt y el objetivo de los mamíferos de la rapamicina (mTOR). La Akt posee un dominio de homología con la plekstrina (PH) que se une al PIP3, dando lugar a la activación de la quinasa Akt. La Akt fosforila muchos sustratos y es un efector central secuencia debajo de la PBK en diversas respuestas celulares. Una función importante de la Akt es aumentar la actividad de la mTOR, a través de la fosforilación del TSC2 y de otros mecanismos. La mTOR es una quinasa de serina-treonina relacionada con las quinasas de lípidos de la familia de las PBK. La mTOR ha sido implicada en una amplia variedad de procesos biológicos que incluyen el crecimiento celular, la proliferación celular, la motilidad y la supervivencia celulares. Se ha notificado una desregulación de la ruta de la mTOR en diversos tipos de cáncer. La mTOR es una quinasa multifuncional que integra factores de crecimiento y señales nutrientes para regular la traducción de proteínas, la captación de nutrientes, la autofagia y la función mitocondrial.

Como tales, las quinasas, particularmente las PBK, son objetivos primordiales para el desarrollo de fármacos. Sigue existiendo una necesidad de inhibidores de las PBK adecuados para el desarrollo de fármacos. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona las ventajas relacionadas, proporcionando asimismo nuevas clases de inhibidores de quinasas.

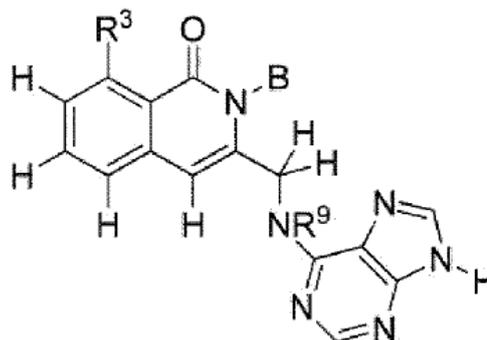
El documento WO 2005/113556 da a conocer derivados de 3H-quinazolin-4-ona útiles como inhibidores de la PI3K.

### Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V-A o V-B:



Fórmula V-A



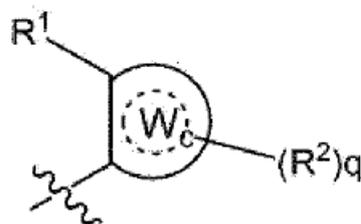
Fórmula V-B

25

o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

30

B es un resto de fórmula II;



Fórmula II

35

W<sub>c</sub> es fenilo, y

q es un número entero de 0, 1 ó 2; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo o halo;

40

R<sup>2</sup> es alquilo o halo,

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo; y

45 cada caso de R<sup>9</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo,

“alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene desde uno hasta diez átomos de carbono.

5 En algunas realizaciones, q es 0.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es halo.

10 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tertc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

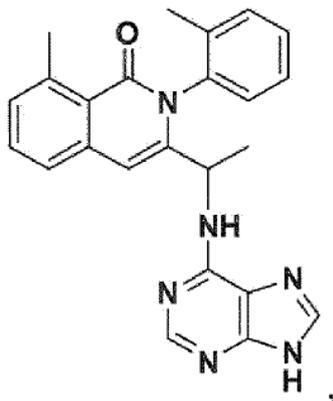
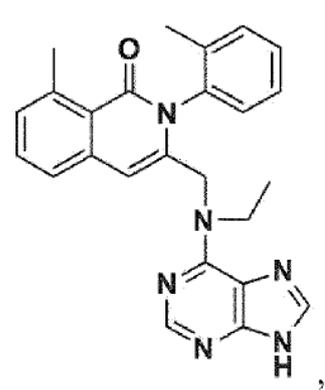
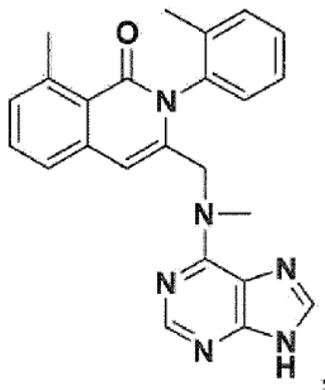
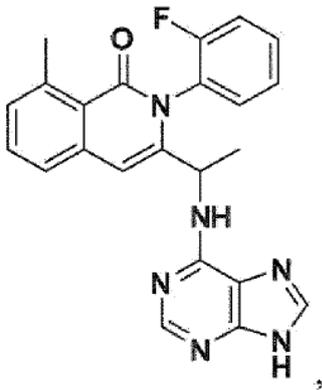
En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo.

15 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tertc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

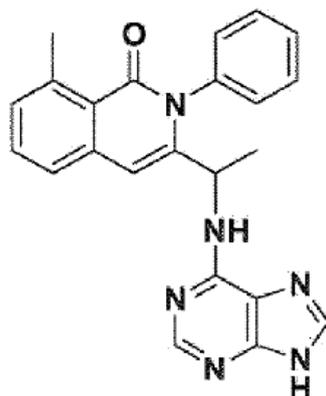
En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es metilo.

20 En algunas realizaciones, R<sup>9</sup> es metilo o hidrógeno.

El compuesto de la invención puede seleccionarse de



25 o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la invención tal como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, la composición es una forma líquida, sólida, semisólida, de gel o de aerosol.

- 10 Aún otro aspecto de la invención proporciona un compuesto tal como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica tal como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de un trastorno en un sujeto, en el que el trastorno se selecciona de cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad respiratoria, artritis reumatoide y reacciones alérgicas.

- 15 El trastorno puede ser, por ejemplo, cáncer; tal como leucemia o linfoma relacionado con SIDA; o leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), tricoleucemia, mielodisplasia, un trastorno mieloproliferativo, mastocitosis, mieloma múltiple (MM) o síndrome mielodisplásico (MDS); o leucemia de células B grandes difuso, linfoma inmunoblástico de células B, linfoma de células no escindidas pequeñas, leucemia/linfoma de virus linfotrópico humano de tipo 1 (HTLV-1), linfoma de células T adultas, enfermedad de Hodgkin o linfomas no Hodgkin.

- 20 Alternativamente, o además, el trastorno puede ser una enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria, en la que la enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria es asma, enfisema, alergia, dermatitis, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, eccema, esclerodermia, enfermedad de Crohn o esclerosis múltiple.

- 25 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto tal como se define en el presente documento definido o una composición farmacéutica tal como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento de un trastorno en un sujeto, en el que se administra un segundo agente terapéutico o radioterapia al sujeto.

- 30 El segundo agente terapéutico puede seleccionarse, por ejemplo, de un agente que inhibe la producción de IgE, y agentes quimioterápicos. Los agentes quimioterápicos pueden seleccionarse, por ejemplo, de agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas.

- 35 El segundo agente terapéutico puede seleccionarse, por ejemplo, de uno o más de:

- (i) tiotepa, busulfano, improsulfano, piposulfano, benzodopa, carbocadona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosfosfaoramida, trimetilolomelamina, clorambucilo, clornafazina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, aclacinomisinias, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, 5-fluorouracilo (5-FU), denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, calusterona, propioinato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolínico, aceglatona, glicósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diaziadona, elfomitina, acetato de eliptinio, etoglúcido, nitrato de galio, hidroxurea, lentinano, lonidamina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, ácido

podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, polisacárido-K, razoxano, sizofirán, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicuona, 2,2',2"-triclorotrietilamina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, arabinósido, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, ácido retinoico, esperamicinas o capecitabina;

5 (ii) tamoxifeno, raloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, toremifeno, flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, metotrexato, cisplatino, carboplatino, vinblastina, platino, etopósido (VP-16), mitomicina C, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, navelbina, novantrona, tenipósido, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, camptotecina-11  
10 (CPT-11), inhibidor de topoisomerasa RFS 2000 o difluorometilornitina (DMFO);

(iii) trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, rituximab, paclitaxel y docetaxel; y

15 (iv) una molécula pequeña no peptídica seleccionada de mesilato de imatinib, bortezomib, bicalutamida, gefitinib y adriamicina.

En algunas realizaciones, el trastorno es una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria, o enfermedad respiratoria y el segundo agente terapéutico se selecciona de:

20 fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, nabumetona, tolmetina, corticosteroides, prednisona, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina, rapamicina, análogos de rapamicina, inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2, agentes que inhiben la actividad de IgE y anticuerpos anti-IgE.

25 Aún un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto tal como se define en el presente documento o una composición farmacéutica tal como se define en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno, en el que el trastorno se selecciona de un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad respiratoria.

30 En el presente documento se a da a conocer un método para la inhibición de una quinasa de fosfatidilinositol-3 (la quinasa PI3), que comprende poner en contacto la quinasa PI3 con una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Por ejemplo, la etapa de poner en contacto implica el uso de uno o más compuestos de fórmula V-A o V-B. En algunos aspectos, la etapa de poner en contacto comprende  
35 poner en contacto con una célula que contiene dicha quinasa PI3.

También se da a conocer en el presente documento el tratamiento de una enfermedad que se manifiesta como una respuesta inmunitaria no deseada administrando a un sujeto que lo necesita, uno o más de los compuestos dados a conocer en el presente documento en una cantidad que es eficaz para mejorar dicha respuesta inmunitaria no deseada. En algunos aspectos, el uno o más compuestos inhiben la activación de los linfocitos B independiente de  
40 los linfocitos T, según se evidencia por una reducción en la producción de IgG3 anti-TNP en al menos aproximadamente cinco veces cuando se administran en una cantidad menor de aproximadamente 30 mg/kg en una dosis de D.V.D. a un animal de ensayo.

En algunos aspectos, la enfermedad tratada está asociada con edema o dolor de una articulación de un sujeto. El  
45 método puede ser eficaz para mejorar uno o más síntomas de la artritis reumatoide, según se evidencia por la reducción en el diámetro medio de la articulación en al menos aproximadamente un 10% después de 17 días y/o la reducción en el diámetro del tobillo en al menos un 5 - 10% o más después de entre varios días y semanas de tratamiento, incluyendo, por ejemplo, la reducción en el diámetro del tobillo en al menos un 5% después de 7 días de  
50 tratamiento. En otra realización, la respuesta inmunitaria no deseada está evidenciada por un aumento en la producción de anticuerpos contra el colágeno de tipo II y el uso de uno o más de los compuestos en cuestión reduce el nivel de suero contra el colágeno de tipo II hasta una DE50 de menos de aproximadamente el 10 mg/kg.

### Breve descripción de los dibujos

55 Las nuevas características de la invención se establecen particularmente en las reivindicaciones anexas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y las ventajas de la presente invención mediante la referencia a la siguiente descripción detallada que establece algunas realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos anexas en los que:

60 La FIG. 1 representa un ejemplo de protocolo para la medición de la producción independiente de linfocitos T por parte de anticuerpos específicos contra TNP *in vivo*.

La FIG. 2 representa el número de veces de reducción en la respuesta específica de la IgG3 contra TNP a los  
65 antígenos proporcionados por los compuestos 7 y 53 de fórmula IV en comparación con un control de vehículo, cuando se administran por vía oral.

La FIG. 3 representa el efecto dependiente de la dosis de la administración oral dos veces al día del compuesto 53 de fórmula IV en la reducción del aumento en el diámetro del tobillo con el tiempo en un modelo de desarrollo de artritis inducida por colágeno en ratas. También se representan los resultados de las ratas de control no artríticas, de las ratas artríticas de control a las que se les administró un vehículo de control negativo y de ratas artríticas de control tratadas dos veces al día con metotrexato.

La FIG. 4 representa el efecto dependiente de la dosis de compuestos 7 y 53 de fórmula IV en la mejora de la histopatología del tobillo cuando se administran en un modelo de desarrollo de artritis inducida por colágeno en ratas. También se representan los resultados de las ratas artríticas de control a las que se les administró un vehículo de control negativo o metotrexato.

La FIG. 5 representa el efecto dependiente de la dosis de compuestos 7 y 53 de fórmula IV en la mejora de la histopatología de la rodilla cuando se administran en un modelo de desarrollo de artritis inducida por colágeno en ratas. También se representan los resultados de las ratas artríticas de control a las que se les administró un vehículo de control negativo o un control positivo de metotrexato.

La FIG. 6 representa el efecto dependiente de la dosis de compuestos 7 y 53 de fórmula IV en la reducción del nivel de anticuerpos contra el colágeno de tipo II *in vivo* cuando se administran en un modelo de rata de desarrollo de artritis inducida por colágeno. También se representan los resultados de ratas artríticas a las que se les administró un vehículo de control negativo o metotrexato.

La FIG. 7 representa el efecto dependiente de la dosis de compuesto 7 de fórmula IV en la mejora de la histopatología del tobillo cuando se administran en un modelo de desarrollo de artritis inducida por colágeno en ratas. También se representan los resultados de ratas artríticas de control con vehículo y de ratas artríticas tratadas con metotrexato.

La FIG. 8 representa el efecto dependiente de la dosis de compuesto 53 de fórmula IV administrado diariamente sobre la histopatología del tobillo en un modelo de artritis establecida inducida por colágeno en ratas. También se representan los resultados de ratas artríticas de control con vehículo y de ratas artríticas tratadas con Enbrel.

La FIG. 9 representa el efecto dependiente de la dosis de compuesto 53 de fórmula IV administrado dos veces al día en la histopatología del tobillo en un modelo de artritis establecida inducida por colágeno en ratas. También se representan los resultados de ratas artríticas de control con vehículo y de ratas artríticas tratadas con Enbrel.

La FIG. 10 representa el efecto dependiente de la dosis de compuesto 53 de fórmula IV sobre el aumento en el volumen medio de la extremidad en un modelo de artritis inducida por coadyuvante.

La FIG. 11 representa el efecto del compuesto 53 de fórmula IV sobre el peso medio con el tiempo de ratas en un modelo de artritis inducida por coadyuvante en ratas.

### Descripción detallada de la invención

Mientras que en el presente documento se han mostrado y descrito las realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo únicamente. Ahora se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones a los expertos en la técnica sin desviarse de la invención. Debería entenderse que en la práctica de la invención pueden emplearse las diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento. Se pretende que las reivindicaciones anexas definan el ámbito de la invención y que los métodos y las estructuras en el ámbito de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos por las mismas.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado al comprendido habitualmente por el experto en la materia a la que pertenece esta invención.

Según se usa en la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, la forma singular "un", "un/a" y "el/la" incluye las referencias en plural salvo que el contexto lo indique claramente de otro modo.

Según se usa en el presente documento, "agente" o "agente biológicamente activo" se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico o a otra cosa. Algunos ejemplos no limitantes son moléculas orgánicas o inorgánicas simples o complejas, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina a, un carbohidrato, una toxina o un compuesto quimioterapéutico.

Varios de los compuestos pueden ser sintetizados, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos basados en diversas estructuras de núcleo.

Además, varias fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para cribado, tales como extractos vegetales o

animales y similares. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que no existe limitación en lo que respecta a la naturaleza estructural de los agentes de la presente invención.

5 El término “agonista”, según se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto con la capacidad de iniciar o de mejorar una función biológica de una proteína objetivo, mediante la inhibición de la actividad o de la expresión de la proteína objetivo. Consecuentemente, el término “agonista” se define en el contexto del papel biológico del polipéptido objetivo. Aunque los agonistas preferidos de este documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) el objetivo, los compuestos que inician o que mejoran la actividad biológica del polipéptido objetivo mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que el polipéptido objetivo es miembro también están específicamente incluidos en esta definición.

15 Los términos “antagonista” e “inhibidor” se usan de forma intercambiable y se refieren a un compuesto con la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína objetivo, mediante la inhibición de la actividad o de la expresión de la proteína objetivo. Consecuentemente, los términos “antagonista” e “inhibidores” se definen en el contexto del papel biológico de la proteína objetivo. Aunque los antagonistas preferidos de este documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) el objetivo, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína objetivo mediante la interacción con otros miembros de la ruta transducción de señales de la que la proteína objetivo es miembro también están específicamente incluidos en esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada con el desarrollo, el crecimiento o la diseminación de un tumor, o con una respuesta inmunitaria no deseada manifestada en forma de una enfermedad autoinmune.

25 Un “agente antineoplásico”, “agente antitumoral” o “agente quimioterapéutico” se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes antineoplásicos comprende los agentes quimioterapéuticos. “Quimioterapia” significa la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/o de otros agentes a un paciente oncológico mediante diversos métodos, incluyendo por vía intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o mediante inhalación, o en forma de un supositorio.

30 El término “proliferación celular” se refiere a un fenómeno mediante el cual el número de células se modifica como resultado de una división. Este término también incluye el crecimiento celular mediante el cual se modifica la morfología celular (por ejemplo, un aumento del tamaño) coherente con una señal de proliferación.

35 El término “coadministración,” “administrado en combinación con” y sus equivalentes gramaticales, según se usa en el presente documento, engloba la administración de dos o más agentes a un animal de forma que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones por separado, la administración en diferentes momentos en composiciones por separado o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes.

40 El término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista incluyendo, pero no se limita a, el tratamiento de una enfermedad, según se define a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*) o del sujeto, y de la afección patológica que se va a tratar, por ejemplo, del peso y la edad del sujeto, de la gravedad de la afección patológica, de la forma de administración y similares, que pueden ser fácilmente determinados por el experto habitual en la materia. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta en particular en las células objetivo, por ejemplo, una reducción en la adhesión de las plaquetas y/o en la migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos elegidos en particular, del régimen de dosificación a seguir, de si se administra junto con otros compuestos, de la cronología de administración, del tejido en el que se administra y del sistema físico de administración que lo porta.

50 Según se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar” o “paliar” o “mejorar” se usan de forma intercambiable en el presente documento. Estos términos se refieren a una metodología para la obtención de unos resultados beneficiosos o deseados incluyendo, pero no se limitan a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de forma que se observe una mejora en el paciente, independientemente de que el paciente pueda seguir afectado por la enfermedad subyacente. Para un beneficio profiláctico las composiciones pueden ser administradas a un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad en particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso a pesar de que no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

60 Un “efecto terapéutico”, como se usa ese término en el presente documento, engloba un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se ha descrito anteriormente. Un efecto profiláctico incluye el retraso o la eliminación de la aparición de una enfermedad o afección, el retraso o la eliminación de la aparición de los síntomas de una enfermedad o afección, la ralentización, la detención o la reversión de la progresión de la enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales derivadas de diversos contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia. Pueden formarse sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos. Algunos ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Algunos ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse bases con bases inorgánicas y orgánicas. Algunas bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Algunas bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición básica farmacéuticamente aceptable se elige entre sales de amonio, de potasio, de sodio, de calcio y de magnesio.

“Portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes en las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la materia. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, está contemplado su uso en las composiciones terapéuticas de la invención.

También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones.

“Transducción de señales” es un proceso durante el cual se transmiten señales estimuladoras o inhibitoras hacia y dentro de una célula para desencadenar una respuesta intracelular. Un modulador de una ruta de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares asignadas a la misma ruta de transducción de señales específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

El término “inhibición selectiva” o “que inhibe selectivamente”, aplicado a un agente biológicamente activo, se refiere a la capacidad del agente para reducir selectivamente la actividad de señalización objetivo en comparación con la actividad de señalización fuera del objetivo, a través de una interacción directa o indirecta con el objetivo.

El término “B-ALL”, según se usa en el presente documento, se refiere a la leucemia linfoblástica aguda de los linfocitos B.

“Sujeto” se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en aplicaciones terapéuticas tanto humanas como veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero y en algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

“Terapia de radiación” significa la exposición de un paciente, mediante el uso de los métodos las composiciones habituales conocidas por el profesional clínico, a emisores de radiación tales como radionucleótidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionúclidos de actinio y de torio), emisores de radiación de baja transferencia de energía lineal (LET) (es decir, emisores), emisores de electrones por conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP o radiación de alta energía, incluyendo, sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones.

Se entiende que un “profármaco” indica un compuesto que puede ser convertido en las condiciones fisiológicas o mediante una solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término “profármaco” se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable.

Un profármaco puede ser inactivo cuando es administrado a un sujeto, pero es convertido *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante una hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), páginas 7 - 9, 21 - 24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona un análisis sobre profármacos en Higuchi, T., *et al.*, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, estando ambos incorporados en su totalidad como referencia en el presente documento. También se entiende que el término “profármaco” incluye cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, según se describen en el presente documento, pueden ser preparados mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en un compuesto activo de una forma tal que las modificaciones sean escindidas, tanto durante una manipulación rutinaria como *in vivo*, en el compuesto parental activo. Los profármacos incluyen compuestos en los que hay unido un grupo hidroxilo, amino o mercapto a cualquier grupo que, cuando se administre el profármaco del

compuesto activo a un sujeto mamífero, se escinda para formar un grupo hidroxilo, amino libre o mercapto libre, respectivamente.

5 Algunos ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un alcohol o derivados de acetamida, de formamida y de benzamida de un grupo amino funcional en el compuesto activo y similares.

El término “*in vivo*” se refiere a un acontecimiento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

10 El término “*in vitro*” se refiere a un acontecimiento que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* engloba cualquier ensayo realizado fuera del ensayo en un sujeto. Los ensayos *in vitro* engloban ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas. Los ensayos *in vitro* también engloban un ensayo exento de células en el que no se emplean células intactas.

15 Salvo que se indique de otro modo, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o en  $^{14}\text{C}$ , están en el ámbito de esta invención.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ) yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, tanto radioactivas como no radioactivas, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

30 Cuando en el presente documento se usan intervalos para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o para las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, pretenden estar incluidas en los mismos todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos y las realizaciones específicas. El término “aproximadamente”, cuando se refiere a un número o a un intervalo numérico, significa que el número o el intervalo numérico al que se refiere es una aproximación con una variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y por lo tanto el número o el intervalo numérico puede variar, por ejemplo, entre el 1% y el 15% del número o el intervalo numérico indicado. El término “que comprende” (y los términos relacionados tales como “comprende” o “comprenden” o “que tiene” o “que incluye”) incluye aquellas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición en cuestión, composición método o proceso, o similares, que “consisten en” o “consisten esencialmente en” las características descritas.

40 Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo momento PI3-K = quinasa de 3 fosfoinosítido; PI = fosfatidilinositol; PDK = quinasa dependiente de fosfoinosítido; DNA-PK = quinasa de proteínas dependiente del ácido desoxirribonucleico; PTEN = homólogo de fosfatasa y tensina delecionado en el cromosoma Diez; PIKK = quinasa de fosfoinosítido de tipo quinasa; SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; MeI = yoduro de metilo;  $\text{POCl}_3$  = oxiclorigeno de fósforo; KCNS = isotiocianato de potasio; TLC = cromatografía en capa fina; MeOH = metanol; y  $\text{CHCl}_3$  = cloroformo.

45 Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional en las técnicas químicas y biológicas.

50 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene entre uno y diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ ). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “entre 1 y 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “entre 1 y 10 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, en 2 átomos de carbono, en 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquilo” en el que no se indica ningún intervalo numérico. En algunas realizaciones, es un grupo alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . Algunos grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan en modo alguno a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, secbutilo isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, septilo, octilo, nonilo, decilo y similares. El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilano,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})\text{tR}^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-\text{S}(\text{O})\text{tOR}^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-\text{S}(\text{O})\text{tN}(\text{R}^a)_2$  (en la que t es 1 ó 2) o  $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$  en los que cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Alquilarilo” se refiere a un radical -(alquil)arilo en el que el arilo y el alquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente.

5 “Alquilheterarilo” se refiere a un radical -(alquil)heterarilo en el que el heterarilo y el alquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos por uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente.

10 “Alquilheterocicloalquilo” se refiere a un radical -(alquil) heterociclilo en el que el alquilo y el heterocicloalquilo son según se dan a conocer en el presente documento and que están opcionalmente sustituidos por uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y alquilo respectivamente.

15 Un resto de “alqueno” se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono - carbono, y un resto de “alquino” se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono - carbono. La resto alquilo, tanto saturada como insaturada, puede ser de cadena ramificada, lineal o cíclica.

20 “Alquenilo” se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene entre dos y diez átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “entre 2 y 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “entre 2 y 10 átomos de carbono” significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, en 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende entre dos y ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende entre dos y cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares.

30 Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, - N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NRa)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)tR<sup>a</sup> (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tORa (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tN(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en la que t es 1 ó 2) o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35 “Alquenil-cicloalquilo” se refiere a un radical -(alquenil)cicloalquilo en el que el alquenilo y el cicloalquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para alquenilo y cicloalquilo respectivamente.

40 “Alquinilo” se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene entre dos y diez átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “entre 2 y 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “entre 2 y 10 átomos de carbono” significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, en 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende entre dos y ocho átomos de carbono.

50 En otras realizaciones, un alquinilo tiene entre dos y cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>).

55 El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(Q)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, - N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NRa)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)tR<sup>a</sup> (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tORa (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tN(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en la que t es 1 ó 2) o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

60 “Alquinil-cicloalquilo” se refiere a un radical -(alquinil)cicloalquilo en el que el alquinilo y el cicloalquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para alquinilo y cicloalquilo respectivamente.

65 “Carboxaldehído” se refiere a un radical -(C=O)H.

“Carboxilo” se refiere a un radical  $-(C=O)OH$ .

“Ciano” se refiere a un radical  $-CN$ .

“Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o policíclico que sólo contiene carbono e hidrógeno y que puede estar saturado o parcialmente insaturado. Algunos grupos cicloalquilo incluyen los grupos que tienen entre 3 y 10 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo  $C_2-C_{10}$ ). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “entre 3 y 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “entre 3 y 10 átomos de carbono” significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo  $C_3-C_8$ . En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo  $C_3-C_5$ . Algunos ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, las siguientes restos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornilo y similares. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)tR^a$  (en la que  $t$  es 1 ó 2),  $-S(O)tOR^a$  (en la que  $t$  es 1 ó 2),  $-S(O)tN(R^a)_2$  (en la que  $t$  es 1 ó 2) o  $PO_3(R^a)_2$ , en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Cicloalquil-alquenilo” se refiere a un radical  $-(cicloalquil)$  alquenilo en el que el cicloalquilo y el heterocicloalquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y cicloalquilo respectivamente.

“Cicloalquil-heterocicloalquilo” se refiere a un radical  $-(cicloalquil)$  heterociclo en el que el cicloalquilo y el heterocicloalquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y cicloalquilo respectivamente.

“Cicloalquil-heteroarilo” se refiere a un radical  $-(cicloalquil)$  heteroarilo en el que el cicloalquilo y el heterocicloalquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y cicloalquilo respectivamente.

El término “alcoxilo” se refiere al grupo  $-O$ -alquilo, incluyendo entre 1 y 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de las mismas, unido a la estructura parental a través de un oxígeno. Algunos ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclopropiloxilo, ciclohexiloxilo y similares. “Alcoxilo inferior” se refiere a grupos alcoxilo que contienen entre uno y seis carbonos. En algunas realizaciones, alquilo  $C_1-C_4$ , es un grupo alquilo que engloba cadenas alquílicas tanto lineales como ramificadas de entre 1 y 4 átomos de 10 carbono.

El término “alcoxilo sustituido” se refiere a alcoxilo en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir,  $-O$ -alquilo sustituido). Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, la resto alquilo de un grupo alcoxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)tR^a$  (en la que  $t$  es 1 ó 2),  $-S(O)tOR^a$  (en la que  $t$  es 1 ó 2),  $-S(O)tN(R^a)_2$  (en la que  $t$  es 1 ó 2) o  $PO_3(R^a)_2$ , en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término “alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo de la fórmula (alcoxi)  $(C=O)-$  unido a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxilo tiene el número indicado de átomos de carbono. Por lo tanto, un grupo alcoxycarbonilo  $C_1-C_6$  es un grupo alcoxilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un conector de carbonilo. “Alcoxycarbonilo inferior” se refiere a un grupo alcoxycarbonilo en el que el grupo alcoxilo es un grupo alcoxilo inferior. En algunas realizaciones, alcoxilo  $C_1-C_4$  es un grupo alcoxilo que engloba ambos grupos alcoxilo de cadena lineal y ramificada de entre 1 y 4 átomos de carbono.

El término “alcoxycarbonilo sustituido” se refiere al grupo (alquil sustituido)- $O-C(O)-$  en el que el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, la resto alquilo de un grupo alcoxycarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-$

$N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)tR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tOR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tN(R^a)_2$  (en la que t es 1 ó 2) o  $PO_3(R^a)_2$ , en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Acilo” se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-, (aril)-C(O)-, (heteroaril)-C(O)-, (heteroalquil)-C(O)- y (heterocicloalquil)-C(O)-, en los que el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo. En algunas realizaciones, es un radical acilo  $C_1-C_{10}$  que se refiere al número total de átomos en la cadena o en el anillo de la porción alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxilo más el carbono del carbonilo del acilo, es decir, otros tres átomos en el anillo o la cadena más el carbonilo. Si el radical R radical es heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos del anillo o de la cadena contribuyen al número total de átomos de la cadena o del anillo. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, el “R” de un grupo aciloxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)tR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tOR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tN(R^a)_2$  (en la que t es 1 ó 2) o  $PO_3(R^a)_2$ , en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Aciloxilo” se refiere a un radical  $R(C=O)O-$  en el que “R” es alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, que son según se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, es un radical aciloxilo  $C_1-C_4$  que se refiere al número total de átomos en la cadena o en el anillo de la porción alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxilo más el carbono del carbonilo del acilo, es decir, otros tres átomos en el anillo o la cadena más el carbonilo. Si el radical R radical es heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos del anillo o de la cadena contribuyen al número total de átomos de la cadena o del anillo. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, el “R” de un grupo aciloxilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)tR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tOR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tN(R^a)_2$  (en la que t es 1 ó 2) o  $PO_3(R^a)_2$ , en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Amino” o “amina” se refiere a un grupo radical- $N(R^a)_2$ , en el que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva. Cuando un grupo- $N(R^a)_2$  tiene dos  $R^a$  distintos al hidrógeno pueden estar combinados con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, se entiende que  $-N(R^a)_2$  incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo amino está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $N(R^a)C(NRa)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)tR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tOR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tN(R^a)_2$  (en la que t es 1 ó 2) o  $PO_3(R^a)_2$ , en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de estas restos puede estar opcionalmente sustituida según se define en el presente documento.

El término “sustituido por amino” también se refiere a N-óxidos de los grupos  $-NHRd$  y  $NRdRd$  cada uno como se ha descrito anteriormente. Los N-óxidos pueden ser preparados mediante el tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperóxibenzoico. La persona experta en la materia está familiarizada con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

“Amida” o “amido” se refiere a un resto químico con la fórmula  $-C(O)N(R)_2$  o  $-NHC(O)R$ , en la que R se elige de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), cada una de las restos puede estar opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones es un radical amido o amida  $C_1-C_4$ , que incluye el carbonilo de la amida en el número total de carbonos del radical. El R2 del  $-N(R)_2$  de la amida puede tomarse opcionalmente junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido independientemente por uno o más de los sustituyentes según se describe en el presente documento para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Una amida puede ser una molécula de un aminoácido o de un péptido unida a un compuesto de fórmula (I), formando así un profármaco. Cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo o carboxilo de los compuestos descritos en el presente documento puede ser amidada. Los procedimientos y los grupos específicos para crear

dichas amidas son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N. Y., 1999, que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

- 5 “Aromático” o “arilo” se refiere a un radical aromático con entre seis y diez átomos en el anillo (por ejemplo, aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo y naftilo). Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y con valencias libres en los átomos en el anillo se denominan radicales de fenileno sustituido.
- 10 Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en “-ilo” mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libres se nombran mediante la adición de “-ideno” al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “entre 6 y 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “entre 6 y 10
- 15 átomos en el anillo” significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos en el anillo, en 7 átomos en el anillo, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos en el anillo. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos en el anillo). Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un resto arilo está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
- 20 arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NRa)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)tR<sup>a</sup> (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tORa (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tN(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en la que t es 1 ó 2), o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbocíclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo,
- 25 heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un radical (aril)alquil- en el que el arilo y el alquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente.

- 30 “Éster” se refiere a un radical químico de fórmula -COOR, en la que R se elige de entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo). Cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo o carboxilo de los compuestos descritos en el presente documento puede estar esterificada. Los procedimientos y los grupos específicos para la elaboración de dichos ésteres son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N. Y., 1999, que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo éster está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino,
- 35 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>a</sup>)C(NRa)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)tR<sup>a</sup> (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tORa (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tN(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en la que t es 1 ó 2) o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbocíclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo,
- 40 heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Fluoroalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales flúor, como se han definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente por un grupo alquilo.

- 50 “Halo”, “haluro”, o, como alternativa, “halógeno”, significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los términos “haloalquilo,” “haloalqueno,” “haloalquino” y “haloalcoxilo” incluyen estructuras de alquilo, alqueno, alquino y alcoxilo que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos “fluoroalquilo” y “fluoroalcoxilo” incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxilo, respectivamente, en los que el halo es flúor.

- 55 “Heteroalquilo”, “heteroalqueno” y “heteroalquino” incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidos y que tienen uno o más átomos en la cadena del esqueleto elegidos de entre un átomo distinto al carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Puede proporcionarse un intervalo numérico, por ejemplo, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que se refiere a la longitud de la cadena en total, que en este ejemplo es de 4 átomos. Por ejemplo, un radical -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> se denomina heteroalquilo “C<sub>4</sub>”, que incluye el centro de heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena de átomo. La conexión con el resto de la molécula puede ser a través de un heteroátomo o de un carbono de la cadena de heteroalquilo. Un grupo heteroalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo,
- 60 alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -

$N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)tR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tORa$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tN(R^a)_2$  (en la que t es 1 ó 2) o  $PO_3(R^a)_2$ , en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 “Heteroalquilarilo” se refiere a un radical -(heteroalquil)arilo en el que el heteroalquilo y el arilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y arilo respectivamente.

10 “Heteroalquilheteroarilo” se refiere a un radical -(heteroalquil)heteroarilo en el que el heteroalquilo y el heteroarilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y heteroarilo respectivamente.

15 “Heteroalquilheterocicloalquilo” se refiere a un radical -(heteroalquil)heterocicloalquilo en el que el heteroalquilo y el heteroarilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y heterocicloalquilo respectivamente.

20 “Heteroalquilocicloalquilo” se refiere a un radical -(heteroalquil) cicloalquilo en el que el heteroalquilo y cicloalquilo son según se dan a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y cicloalquilo respectivamente.

25 “Heteroarilo” o, como alternativa, “heteroaromático” se refiere a un radical aromático de entre 5 y 18 miembros (por ejemplo, heteroarilo  $C_5-C_{13}$ ) que incluye uno o más heteroátomos en el anillo elegidos de entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “entre 5 y 18” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “entre 5 y 18 átomos en el anillo” significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 5 átomos en el anillo, en 6 átomos en el anillo, etc., hasta, e incluyendo, 18 átomos en el anillo. Los radicales bivalentes derivados a partir de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en “-ilo” mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libres se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Un resto “heteroaromático” o “de heteroarilo” que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o no condensado. El (los) heteroátomo(s) del radical heteroarilo está(n) opcionalmente oxidado(s). Uno o más átomos de nitrógeno, si estuvieran presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del (los) anillo(s). Algunos ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[6][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazano, benzotiazolilo, benzotienil (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metan-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d] pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pidinilo y tiofenilo (es decir tienilo). Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un resto heterarilo está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquilino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)tR^a$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tORa$  (en la que t es 1 ó 2),  $-S(O)tN(R^a)_2$  (en la que t es 1 ó 2) o  $PO_3(R^a)_2$ , en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Un heteroarilo sustituido también incluye sistemas anulares sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

65 “Heteroarilalquilo” se refiere a un resto que tiene un resto arilo, según se describe en el presente documento, conectada a un resto alqueno, según se describe en el presente documento, en la que la conexión con el resto de

la molécula es a través del grupo alquileo.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un radical anular no aromático estable con entre 3 y 18 miembros que comprende entre dos y doce átomos de carbono y entre uno y seis heteroátomos elegidos de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “entre 3 y 18” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “entre 3 y 18 átomos en el anillo” significa que el grupo heterocicloalquilo puede consistir en 3 átomos en el anillo, en 4 átomos en el anillo, etc., hasta, e incluyendo, 18 átomos en el anillo.

En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que pueden incluir sistemas anulares condensados o con puentes. Los heteroátomos del radical heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si estuvieran presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está parcialmente o completamente saturado. El heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del (los) anillo(s). Algunos ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioicolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo. Salvo que específicamente se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, un resto heterocicloalquilo está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)tR<sup>a</sup> (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tOR<sup>a</sup> (en la que t es 1 ó 2), -S(O)tN(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (en la que t es 1 ó 2) o PO<sub>3</sub>(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbocíclicolalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

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

Los “isómeros” son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los “estereoisómeros” son isómeros que sólo difieren en la forma en la que los átomos están dispuestos en el espacio. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término “(±)” se usa para indicar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los “diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos carbonos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede indicarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta sea desconocida pueden indicarse como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatorio) hacia la que rotan el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y pueden por lo tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y a otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos incluyen todos de dichos posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, opcionalmente las formas puras y las mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R) y (S) pueden ser preparados mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o resolverlos mediante el uso de técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y salvo que se indique de otro modo, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z.

“Resto” se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos son a menudo entidades químicas reconocidas incluidas en, o anexas a, una molécula.

“Nitro” se refiere al radical NO<sub>2</sub>.

“Oxa” se refiere al radical -O-.

“Oxo” se refiere al radical =O.

Los “tautómeros” son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten mediante una tautomería. La “tautomería” es una forma de isomería e incluye la tautomería prototrópica o de desplazamiento de protón, que es considerada como un subconjunto de la química ácido-base. La “tautomería prototrópica” o “tautomería de

desplazamiento de protón" implica la migración de un protón acompañada por cambios en el orden de los enlaces, a menudo el intercambio de un enlace sencillo por el doble enlace adyacente. Cuando es posible una tautomería (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de los tautómeros. Un ejemplo de tautomería es la tautomería cetoenólica. Un ejemplo específico de tautomería cetoenólica es la interconversión de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomería es la tautomería cetofenólica. Un ejemplo específico de tautomería cetofenólica es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4(IH)-ona.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener unas proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ) yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la presente invención, tanto radioactivas como no radioactivas, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que se escindirá, en las condiciones de reacción, del material de partida, promoviendo así la reacción en un sitio específico. Algunos ejemplos adecuados de dichos grupos, salvo que se especifique de otro modo, son átomos de halógeno, grupos mesiloxilo, p-nitrobenzensulfoniloxilo y tosilo.

Un "grupo protector" tiene el significado asociado convencionalmente al mismo en la síntesis orgánica, es decir, un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos de un compuesto multifuncional, de forma que una reacción química puede realizarse de forma selectiva sobre otro sitio reactivo sin proteger y de forma que el grupo pueda ser fácilmente eliminado después de que se haya completado la reacción selectiva. Se dan a conocer diversos grupos protectores, por ejemplo, en T. H. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Por ejemplo, una forma hidroxilo protegida es cuando al menos uno de los grupos hidroxilo presentes en un compuesto está protegido con un grupo protector hidroxilo. Asimismo, de forma similar pueden protegerse las aminas y otros grupos reactivos.

Un "solvato" se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto elegido de entre la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en asociación física con una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable. Se entenderá que "un compuesto de fórmula I" engloba el compuesto de fórmula I y los solvatos del compuesto, así como las mezclas de los mismos.

"Sustituido" significa que el grupo indicado puede estar sustituido con uno o más grupo(s) adicional(es) y se elige independientemente de entre acilo, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, carbohidrato, carbonato, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, éster, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, oxo, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, fosfato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfoxilo, sulfonato, urea y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos y los derivados protegidos de los mismos. Los grupos amino disustituidos engloban aquellos que forman un anillo junto con el nitrógeno del grupo amino, tales como, por ejemplo, morfolino. Los propios sustituyentes pueden estar sustituidos, por ejemplo, un sustituyente cicloalquilo puede tener un haluro sustituido en uno o más de los carbonos del anillo y similares. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts, más arriba.

"Sulfanilo" se refiere a los grupos: -S-(alquilo opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfinilo" se refiere a los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(amino opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfonilo" se refiere a los grupos: -S(O<sub>2</sub>)-H, S(O<sub>2</sub>)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O<sub>2</sub>)-(amino opcionalmente sustituido), -S(O<sub>2</sub>)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O<sub>2</sub>)-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S(O<sub>2</sub>)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfonamido" o "sulfonamido" se refiere a un radical -S(=O)<sub>2</sub>-NRR, en el que cada R se elige independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heterocíclico (unido a través de un carbono del anillo). Los grupos R de -NRR del radical -S(=O)<sub>2</sub>-NRR pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros. En algunas realizaciones, es un sulfonamido C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, en el que cada R del sulfonamido contiene 1 carbono, 2 carbonos, 3 carbonos o 4 carbonos en total. Un grupo sulfonamido está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, respectivamente.

"Sulfoxilo" se refiere a un radical -S(=O)<sub>2</sub>OH.

"Sulfonato" se refiere a un radical -S(=O)<sub>2</sub>-OR, en el que R se elige de entre el grupo que consiste en alquilo,

cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo). Un grupo sulfonato está opcionalmente sustituido en R por uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, respectivamente.

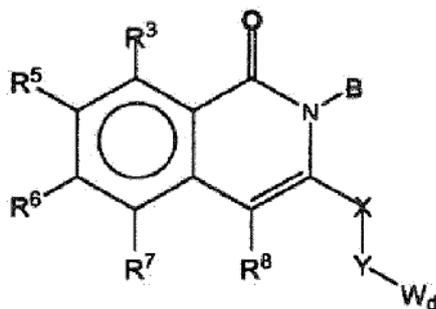
5 Cuando los grupos sustituyentes están indicados por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, igualmente engloban los sustituyentes químicamente idénticos que serían el resultado de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  es equivalente a  $-\text{OCH}_2-$ .

10 Los compuestos de la presente invención también incluyen las formas cristalinas y amorfas de estos compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhídratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo" y "forma nueva" pueden usarse de forma intercambiable en el presente documento y se entiende que incluyen todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhídratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, salvo que se mencione una forma cristalina o amorfa en particular.

20 Las entidades químicas incluyen, pero no se limitan a, compuesto de fórmula I, y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en el presente documento incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, los quelatos, los complejos no covalentes, profármacos y las mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los términos "cantidad química" y "entidades químicas" también engloban las sales farmacéuticamente aceptables, los quelatos, los complejos no covalentes, profármacos y las mezclas.

25 Además, si el compuesto de fórmula I se obtiene en forma de una sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para la preparación de sales de adición ácida a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para la preparación de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

35 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I:

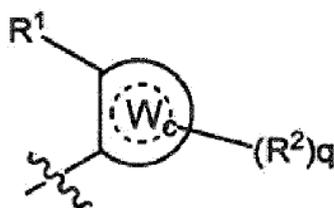


Fórmula I

40 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

$W_d$  es heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

45 B es alquilo, amino, heteroalquilo o un resto de fórmula II;



Fórmula II

en la que  $W_c$  es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, y

q es un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4;

X está ausente o es  $-(CH(R^9))_z-$  y z es un número entero de 1, 2, 3 ó 4;

Y está ausente,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-N(R^9)-$ ,  $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-N(R^9)-C(=O)-$ , o  $-N(R^9)-C(=O)NH-$ ,  $-N(R^9)C(R^9)_2-$ , o  $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ ;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea o carbonato;

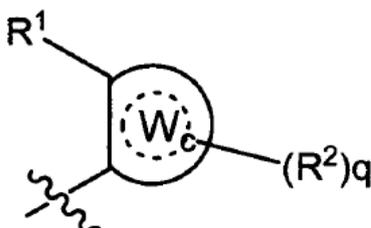
$R^2$  es alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea o carbonato

$R^3$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, arilo o heteroarilo;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_5$ , alquino  $C_2-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_5$ , heteroalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , amido  $C_1-C_4$ , amino, acilo, aciloxilo  $C_1-C_4$ , sulfonamido  $C_1-C_4$ , halo, ciano, hidroxilo o nitro; y

cada caso de  $R^9$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterocicloalquilo o heteroalquilo  $C_2-C_{10}$ .

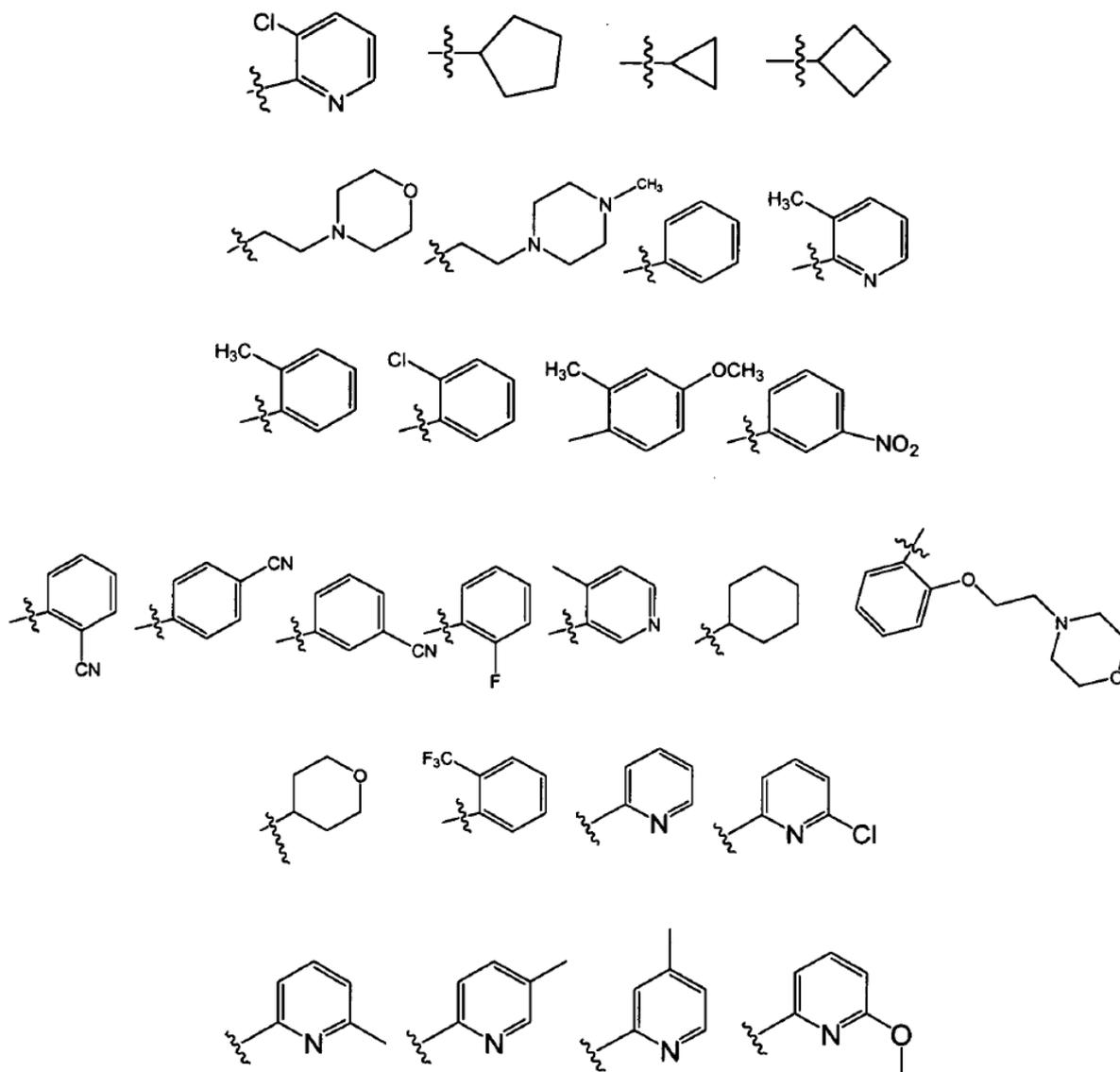
En algunas realizaciones, B es alquilo sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a  $-(CH_2)_2-NR^aR^a$ , en el que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o  $NR^aR^a$  se combinan juntos para formar un resto cíclico, que incluye pero no se limita a piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. En algunas realizaciones, B es amino sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, B es heteroalquilo sustituido o no sustituido.

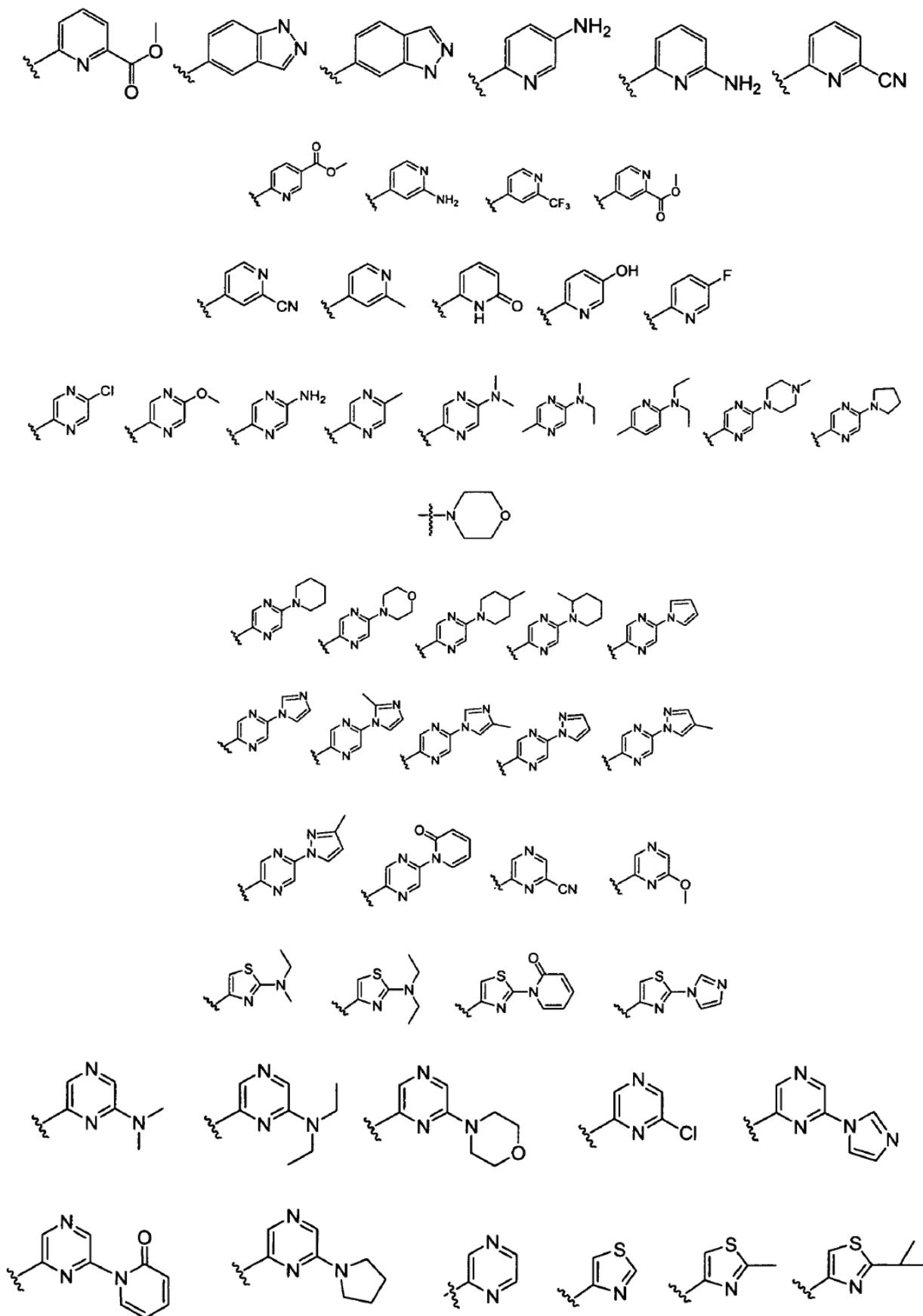


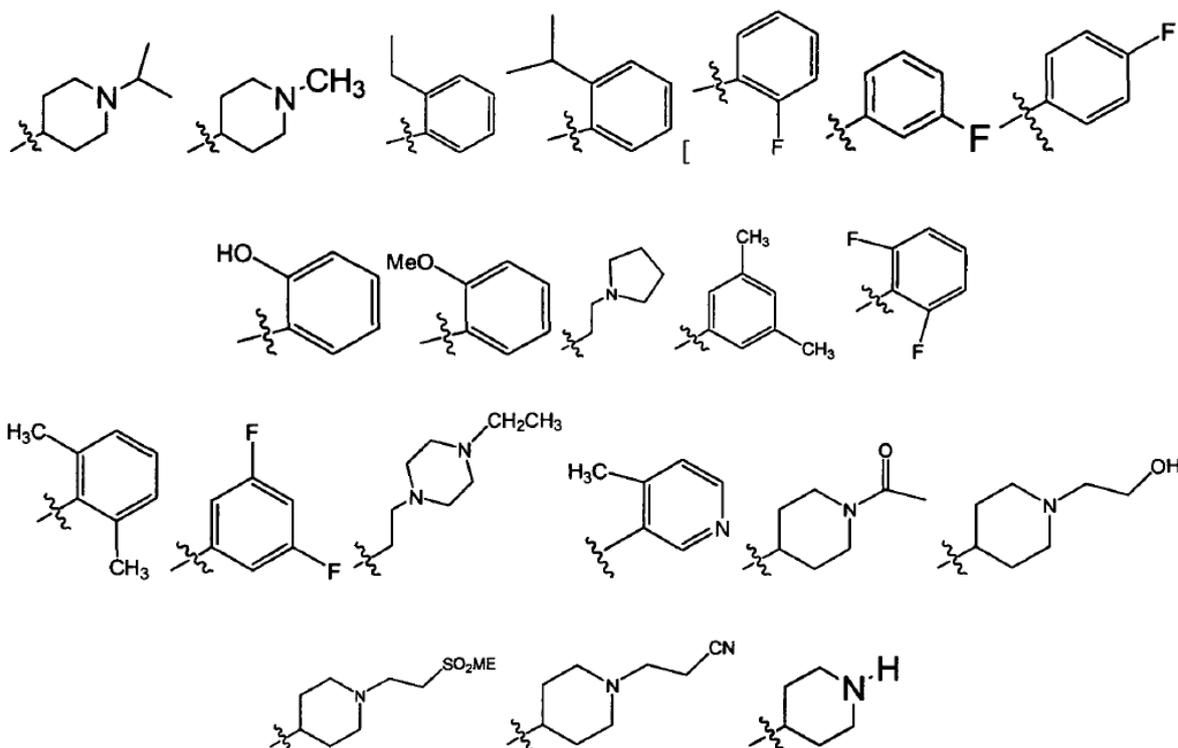
Fórmula II

En algunas realizaciones, B es un resto de fórmula II y en la que  $W_c$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo o pirazin-2-ilo, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, un heteroarilo que comprende dos heteroátomos como átomos de anillo, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende un átomo de anillo de nitrógeno, heteroarilo que comprende dos átomos de anillo de nitrógeno, heteroarilo que comprende un nitrógeno y un azufre como átomos de anillo, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo y piperidinilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a ciclopentilo y ciclohexilo.

En algunas realizaciones, B es uno de los siguientes restos:  $-CH_3-CH_2CH_3-CH(CH_3)_2$







En algunas realizaciones, B está sustituido con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada de uno de los cuales alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, o sulfonamido, puede estar por sí mismo sustituido.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es alcoxilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es acilo sustituido o no sustituido, aciloxilo sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es halo que incluye -Cl, -F, -I y -Br. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, nitro, fosfato sustituido o no sustituido, urea sustituida o no sustituida, y carbonato.

En algunas realizaciones, cuando R<sup>1</sup> es alquilo, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

En algunas realizaciones, cuando R<sup>1</sup> es alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo, sulfonamido o hidroxilo, R<sup>1</sup> está sustituido con fosfato, o urea no sustituida, o urea sustituida, o ácido carbónico o carbonato.

En algunas realizaciones, cuando R<sup>1</sup> es alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo o sulfonamido, R<sup>1</sup> está sustituido con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo o sulfonamido puede estar por sí mismo sustituido.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es alcoxilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es acilo

- 5 sustituido o no sustituido, aciloxilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, nitro, un ácido carbónico y un carbonato. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es fosfato sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es urea sustituida o no sustituida. En algunas realizaciones, cuando R<sup>2</sup> es alquilo, R<sup>2</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo.
- 10 En algunas realizaciones, cuando R<sup>2</sup> es alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, sulfonamido o hidroxilo, está sustituido con fosfato, sustituido con urea o sustituido con carbonato.
- 15 En algunas realizaciones, cuando R<sup>2</sup> es alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo o sulfonamido, está sustituido con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo o sulfonamido puede estar por sí mismo sustituido.
- 20 En algunas realizaciones, q es un número entero de 0. En algunas realizaciones, q es un número entero de 1. En algunas realizaciones, q es un número entero de 2. En algunas realizaciones, q es un número entero de 3. En algunas realizaciones, q es un número entero de 4.
- 25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido y alquino sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alcoxilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es acilo sustituido o no sustituido, aciloxilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br.
- 30 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxilo y nitro. En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup> es alquilo, R<sup>3</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es -CF<sub>3</sub>.
- 35 En algunas realizaciones, cuando R<sup>3</sup> es alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo o sulfonamido, está sustituido con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo o sulfonamido puede estar por sí mismo sustituido.
- 40 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo pero sin limitarse a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido). En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es alqueno sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquino sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es heteroalquilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es alcoxilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es amido sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a amido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es amino sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es acilo sustituido o no sustituido, aciloxilo sustituido o no sustituido, aciloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, sulfonamido sustituido o no sustituido, o sulfonamido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxilo y nitro. En algunas otras realizaciones, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *n*-propilo, isopropilo, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>.
- 50 En algunas realizaciones, cuando R<sup>5</sup> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroalquilo, acilo, alcoxilo, amido, amino, aciloxilo, alcoxycarbonilo o sulfonamido, R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo o sulfonamido puede estar por sí mismo sustituido.
- 55 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo pero sin limitarse a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido). En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es alqueno sustituido o no
- 60
- 65



En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son H.

5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, X está ausente. En algunas realizaciones, X es  $-(CH(R^9))_z$ , y z es un número entero de 1, 2, 3 ó 4.

10 En algunas realizaciones,  $R^9$  es alquilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones,  $R^9$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a cicloalquilo  $C_3$ - $C_7$  sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones,  $R^9$  es metilo o hidrógeno. En algunas realizaciones,  $R^9$  es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a heteroalquilo  $C_2$ - $C_{10}$  sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones,  $R^9$  es heteroalquilo sustituido o no sustituido incluyendo pero sin limitarse a heteroalquilo  $C_2$ - $C_{10}$  sustituido o no sustituido.

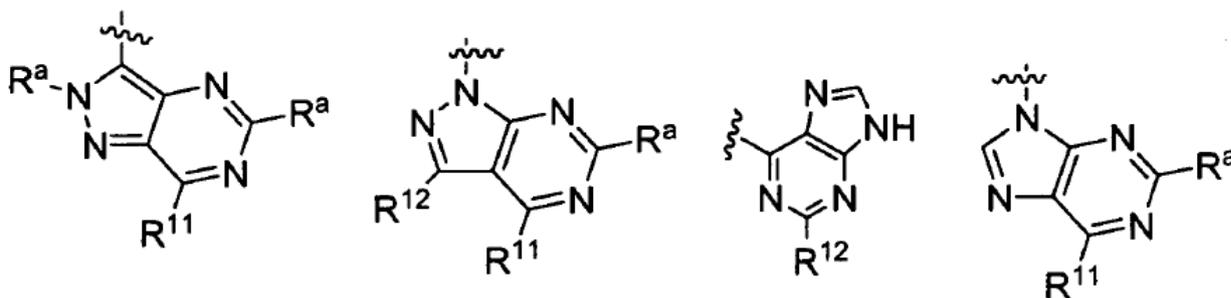
15 Cuando  $R^9$  es cualquiera de los anteriores, en algunas realizaciones, X es  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  o  $-CH(CH_2CH_3)-$ . En algunas realizaciones, cuando X es  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-$  está en una configuración estereoquímica (S) o (R).

20 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, Y está ausente. En algunas realizaciones, Y es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-N(R^9)(C=O)-$ ,  $-N(R^9)(C=O)NH-$ ,  $-N(R^9)C(R^9)_2-$  (tal como  $-N(R^9)CH_2-$ , específicamente  $-N(CH_3)CH_2-$ ,  $N(CH(CH_3)_2)CH_2-$  o  $N(CH_2CH_3)CH_2-$ ),  $-N(R^9)-$ ,  $-N(CH_3)-$ ,  $-N(CH_2CH_3)-$  o  $-N(CH(CH_3)_2)-$ . En algunas realizaciones, Y es  $-C(=O)-(CHR^9)_z-$  y z es un número entero de 1, 2, 3 ó 4.

25 En algunas realizaciones, X-Y es  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-N(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-NH-$ , (S)- $CH(CH_3)-NH-$  o (R)- $CH(CH_3)-NH-$ . En algunas realizaciones, X-Y es  $-N(CH_3)-CH_2-$ ,  $N(CH_2CH_3)CH_2-$ ,  $-N(CH(CH_3)_2)CH_2-$  o  $-NHCH_2-$ .

30 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I,  $W_d$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones,  $W_d$  es heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones,  $W_d$  es un heteroarilo bicíclico que tiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico que tiene al menos un átomo de anillo de nitrógeno. En algunas realizaciones,  $W_d$  es un heteroarilo bicíclico que tiene al menos dos heteroátomos, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico que tiene al menos dos átomos de anillo de nitrógeno. En algunas realizaciones,  $W_d$  es un heteroarilo bicíclico que tiene dos heteroátomos en el anillo que está conectado a XY. En algunas realizaciones,  $W_d$  es un heteroarilo bicíclico que tiene dos átomos de anillo de nitrógeno en el anillo al que está conectado XY. En algunas realizaciones,  $W_d$  es un heteroarilo bicíclico que tiene cuatro heteroátomos, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico que tiene cuatro átomos de anillo de nitrógeno. En algunas realizaciones,  $W_d$  es 4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo sustituido o no sustituido, 7-amino-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-ilo sustituido o no sustituido, 6-metilenil-9H-purin-6-ilo sustituido o no sustituido, o 6-amino-9H-purin-9-ilo sustituido o no sustituido.

40 En algunas realizaciones  $W_d$  es uno de los siguientes:

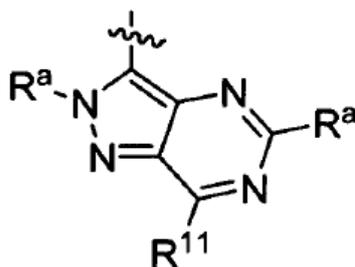


45 en las que  $R^a$  es hidrógeno, halo, fosfato, urea, carbonato, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo;

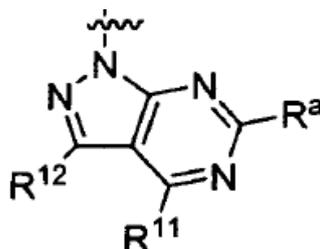
$R^{11}$  es H, alquilo, halo, amino, amido, hidroxilo o alcoxilo, y

50  $R^{12}$  es H, alquilo, ciano, alquinilo, alquenoilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, amino, ácido carboxílico, alcoxicarbonilo o amido.

En algunas realizaciones,  $W_d$  es:

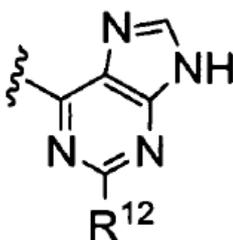


En algunas realizaciones,  $W_d$  es:



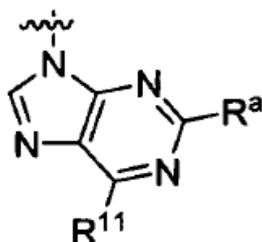
5

En algunas realizaciones,  $W_d$  es:



10

En algunas realizaciones,  $W_d$  es:



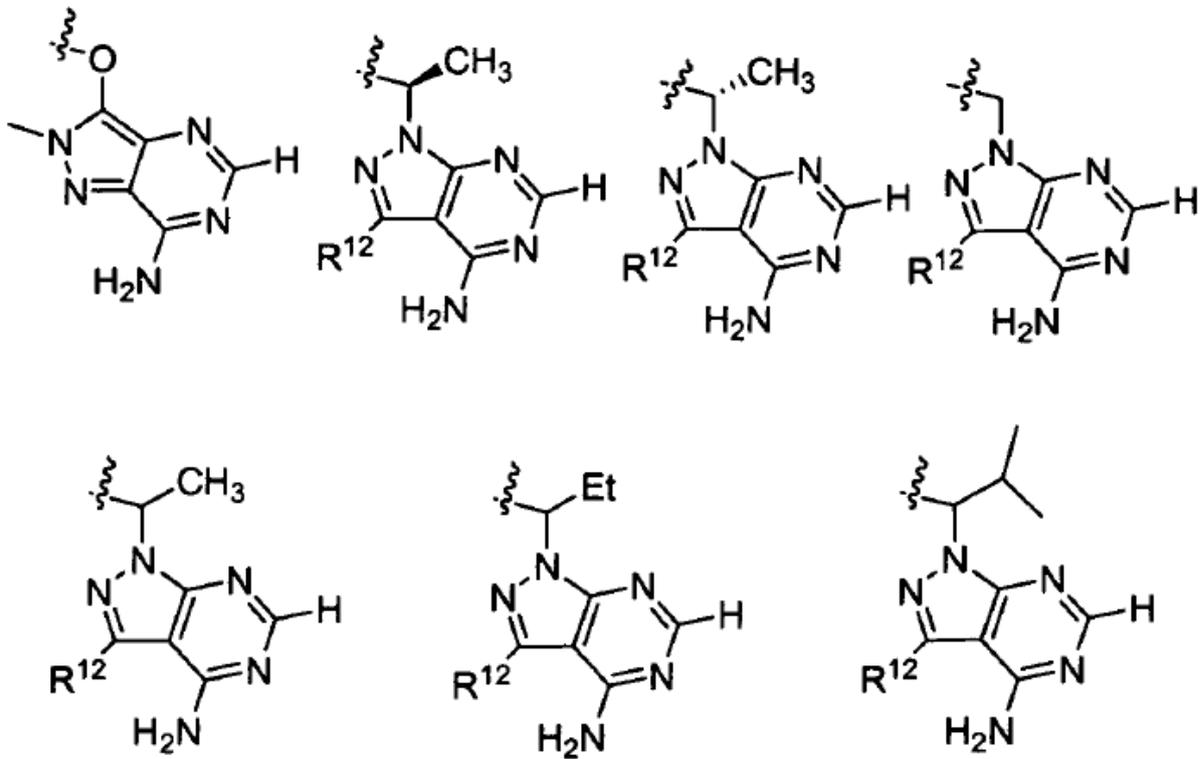
15 En algunas realizaciones de  $W_d$ ,  $R^a$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, fosfato, urea, un carbonato, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

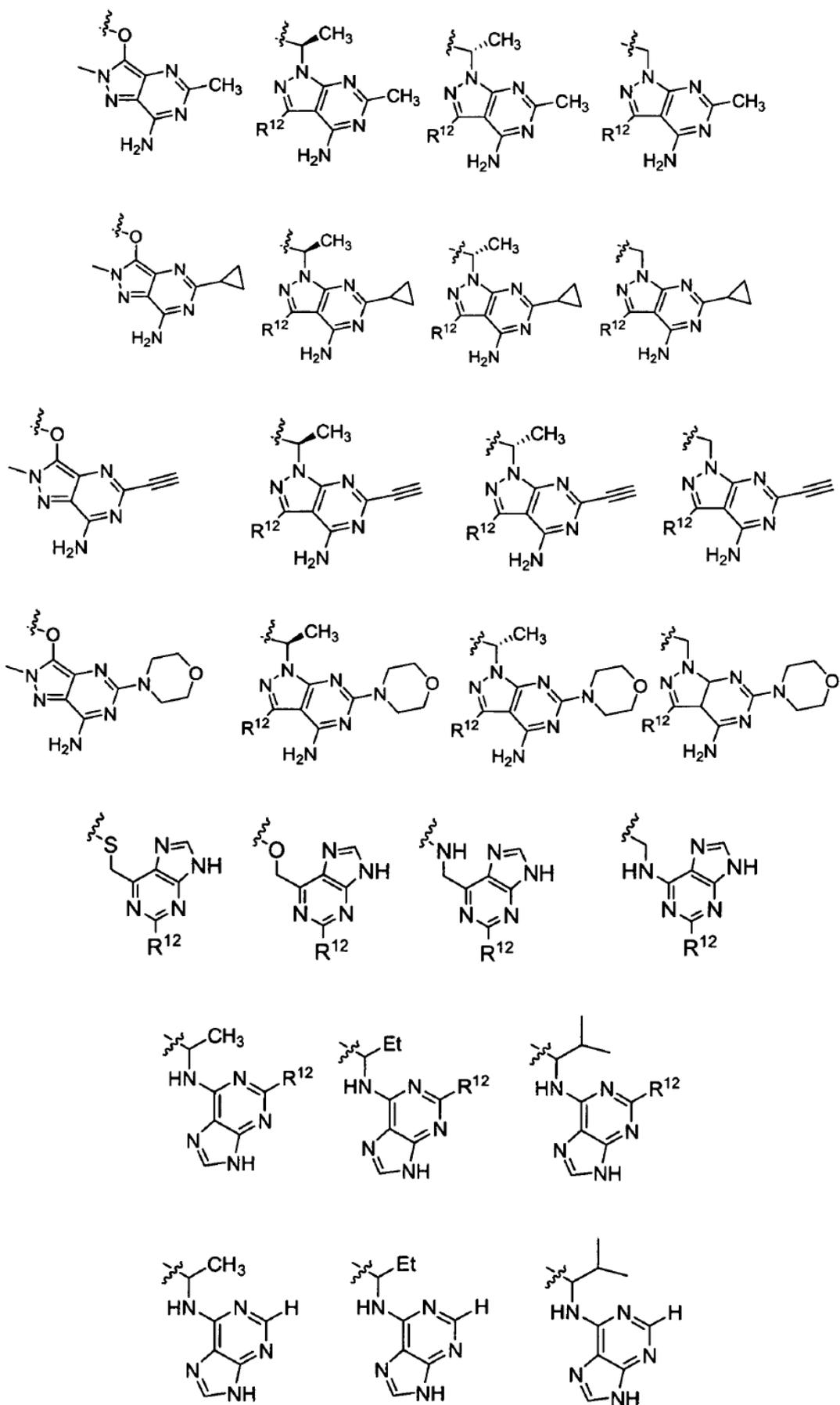
20 En algunas realizaciones de  $W_d$ , cuando  $R^a$  es alquilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, está sustituido con fosfato, urea o carbonato.

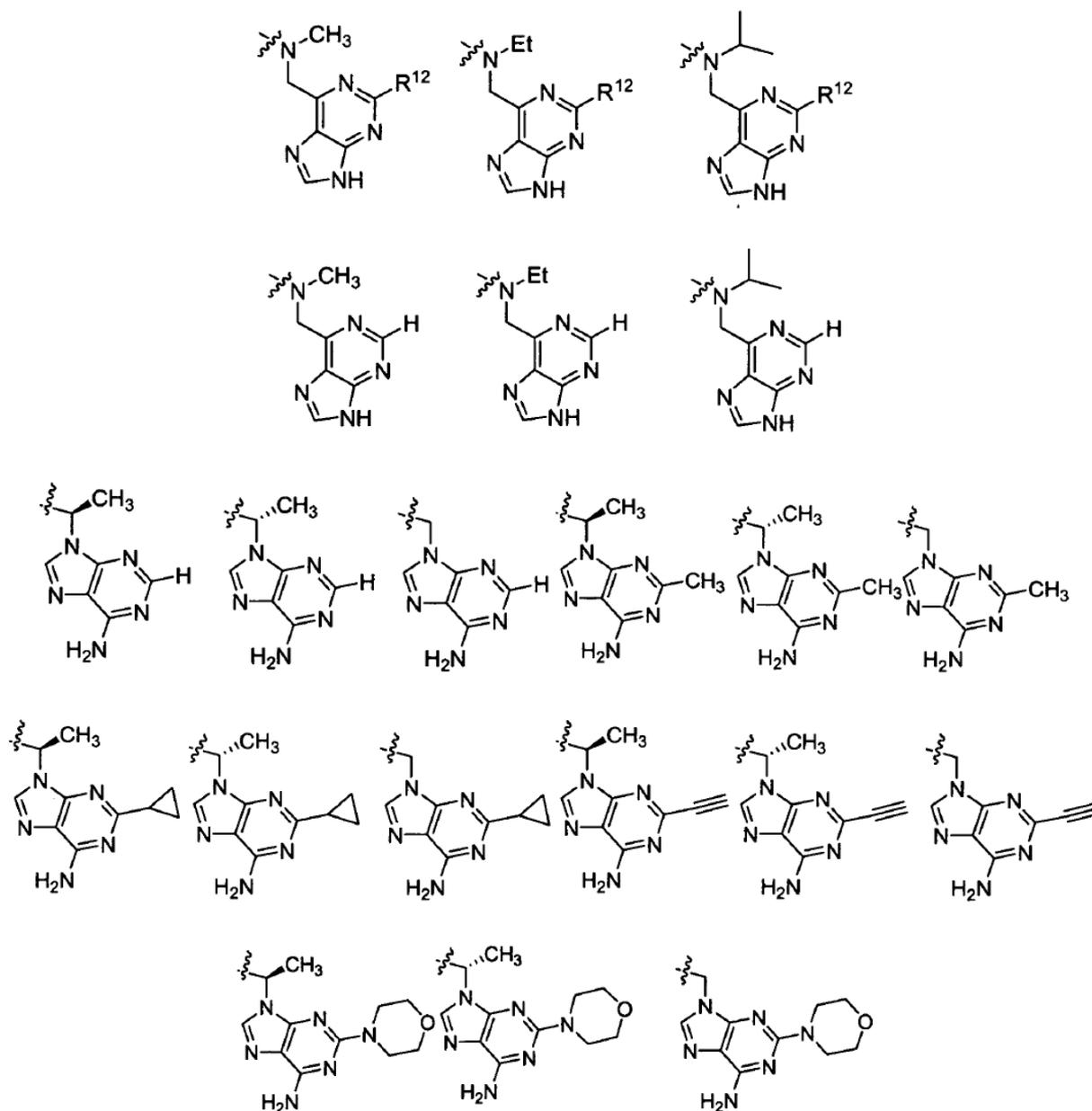
25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I,  $R^{11}$  es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, y halo, que incluye -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es amino sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido, hidroxilo, o alcoxilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es fosfato, urea sustituida o no sustituida, o carbonato.

30 En algunas realizaciones, cuando  $R^{11}$  es alquilo, amino, amido, hidroxilo o alcoxilo, está sustituido con fosfato, urea o carbonato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, -X-Y-W<sub>d</sub> es uno de los siguientes restos:







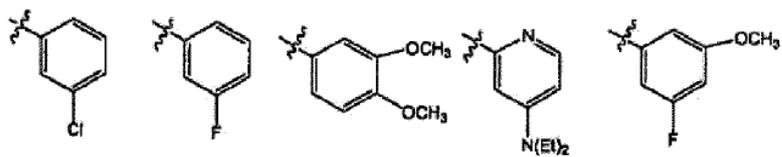
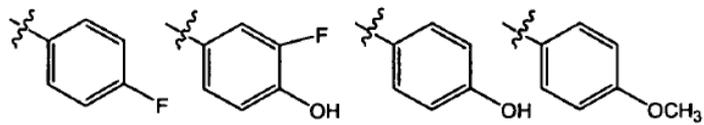
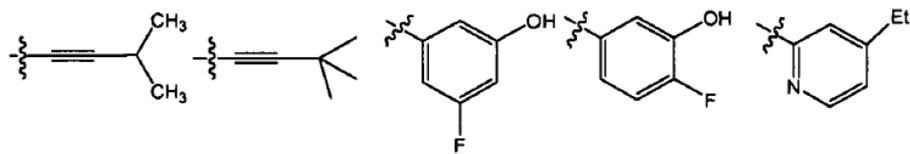
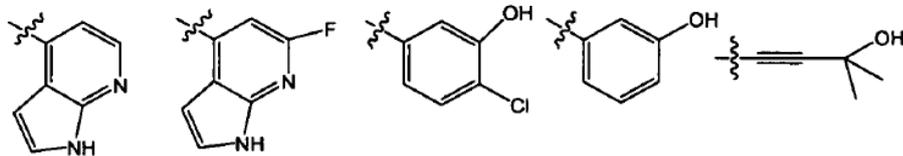
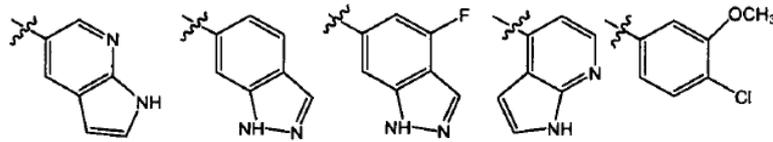
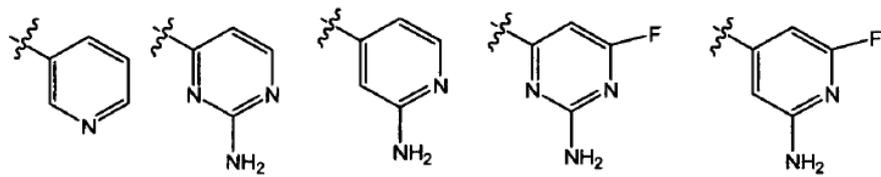
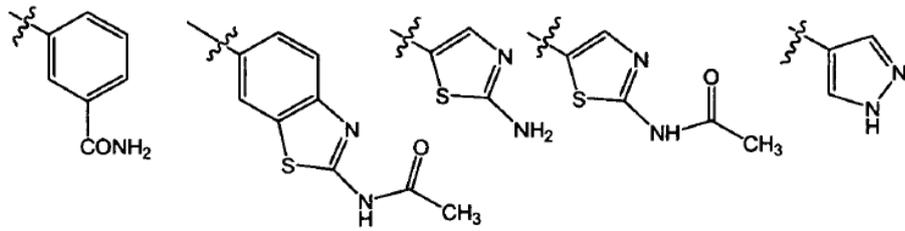
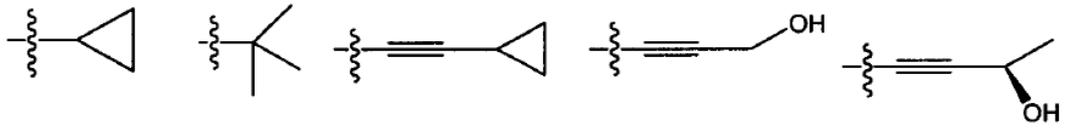
- En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sup>12</sup> es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquilo sustituido o no sustituido, y alquínilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido.
- 5 En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es arilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es heteroarilo sustituido o no sustituido, que incluye pero no se limita a heteroarilo que tiene un anillo de 5 miembros, heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros, heteroarilo con al menos un átomo de anillo de nitrógeno, heteroarilo con dos átomos de anillo de nitrógeno, heteroarilo monocíclico y heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye pero no se limita a heterocicloalquilo con un átomo de anillo de nitrógeno, heterocicloalquilo con un átomo de anillo de oxígeno, R<sup>12</sup> es heterocicloalquilo con un átomo de anillo de azufre, heterocicloalquilo de 5 miembros, heterocicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo saturado, heterocicloalquilo insaturado, heterocicloalquilo que tiene un resto insaturado conectado al anillo de heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con oxo y heterocicloalquilo sustituido con dos oxo. En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloalquilo sustituido con un oxo, cicloalquilo que tiene un resto insaturado conectado al anillo de cicloalquilo. En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es amido sustituido o no sustituido, ácido carboxílico, aciloxilo sustituido o no sustituido, o alcocarbonilo sustituido o no sustituido.

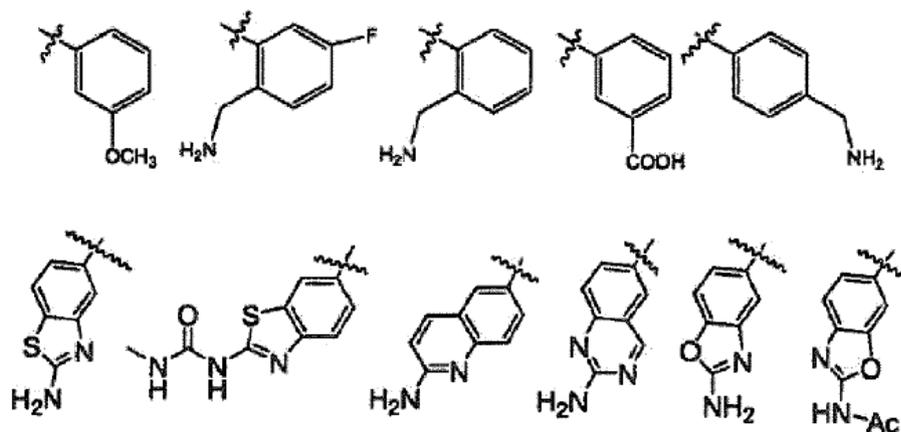
- En algunas realizaciones, cuando R<sup>12</sup> es alquilo, alquínilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, está sustituido con fosfato. En algunas realizaciones, cuando R<sup>12</sup> es alquilo, alquínilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o cicloalquilo, está sustituido con urea. En algunas realizaciones, cuando R<sup>12</sup> es

alquilo, alquinilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, está sustituido con carbonato.

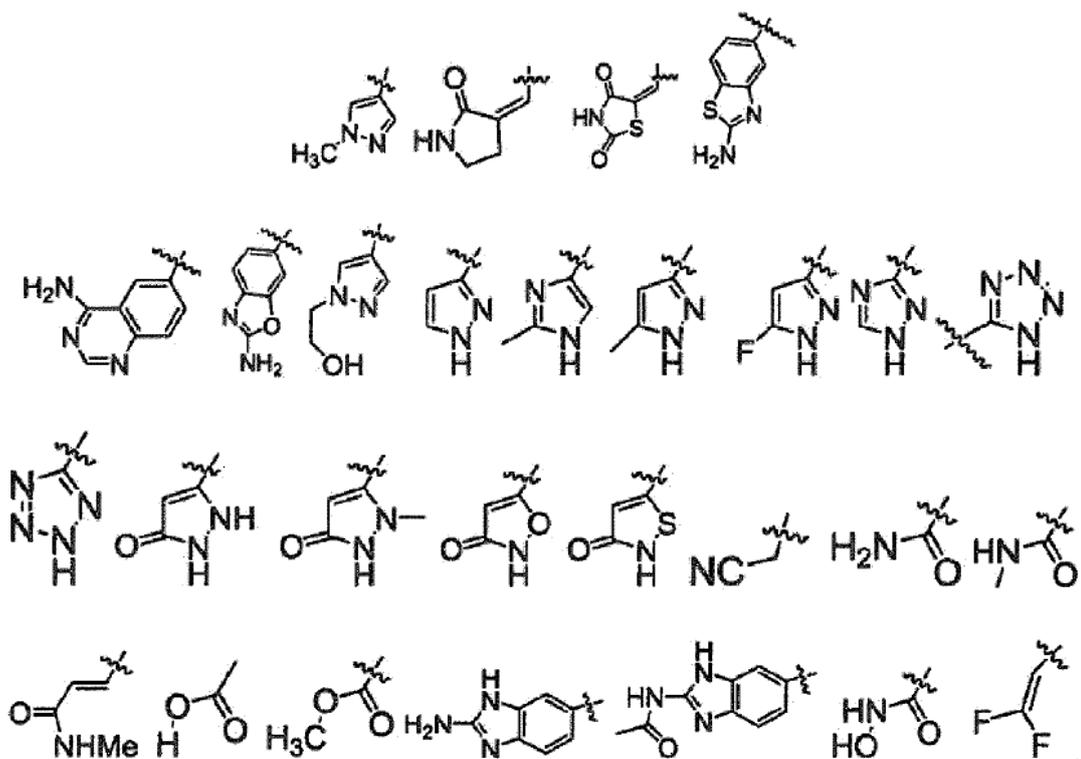
5 En algunas realizaciones, cuando  $R^{12}$  es alquilo, alquenilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, alcoxycarbonilo, amido o aciloxilo, está sustituido con uno o más de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo o nitro, cada uno de los cuales alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, aloxycarbonilo o sulfonamido puede estar por sí mismo sustituido.

10 En algunas realizaciones,  $R^{12}$  de  $W_d$  es uno de los siguientes restos:



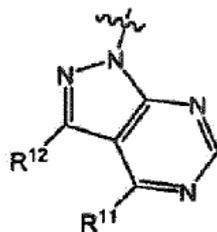


-CN, -Br, -Cl, -I, H, -Me, -Et, -i-Pr,



5

En algunas realizaciones,  $W_d$  es una pirazolopirimidina de fórmula III:



10

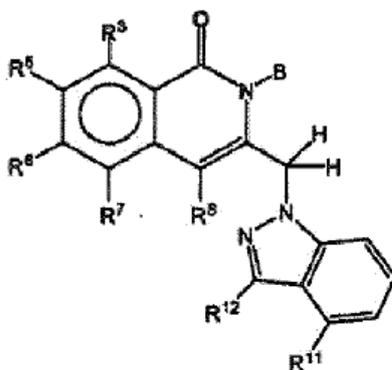
Fórmula III

en la que  $R^{11}$  es H, alquilo, halo, amino, amido, hidroxilo o alcoxilo, y  $R^{12}$  es H, alquilo, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo. En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es amino y  $R^{12}$  es H, alquilo, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo. En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es amino y  $R^{12}$  es

15

alquilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo. En algunas realizaciones, R<sup>11</sup> es amino y R<sup>12</sup> es heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, R<sup>11</sup> es amino y R<sup>12</sup> es heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, R<sup>11</sup> es amino y R<sup>12</sup> es ciano, amino, ácido carboxílico, aciloxilo, alcocarbonilo o amido.

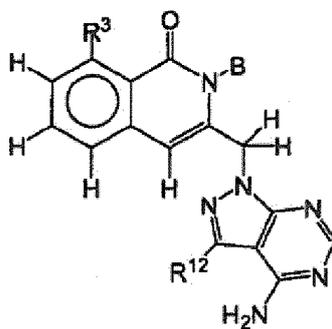
- 5 En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de fórmula I es un compuesto que tiene una estructura de fórmula IV:



- 10 Fórmula IV

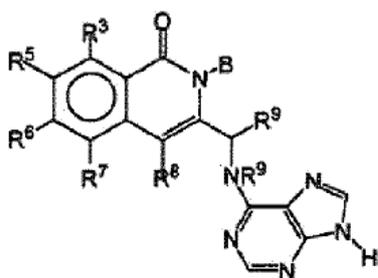
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IV, R<sup>11</sup> es H, alquilo, halo, amino, amido, hidroxilo o alcóxilo, y R<sup>12</sup> es H, alquilo, alquínilo, alquénilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo. En otra realización, R<sup>11</sup> es amino y R<sup>12</sup> es ciano, amino, ácido carboxílico, alcocarbonilo o amido. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IV es un compuesto de fórmula IV-A:

- 15

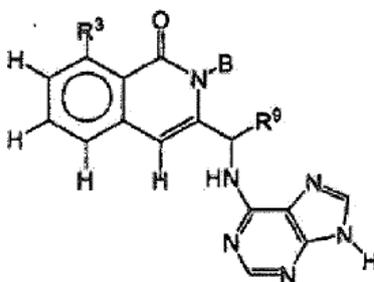


Fórmula IV-A

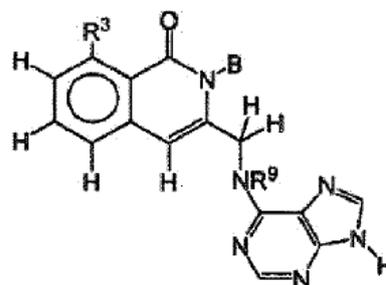
- 20 La presente divulgación también se refiere a compuestos de fórmula I que tienen una estructura de cualquiera de las fórmulas V, V-A, V-B, VI o VI-A:



Fórmula V

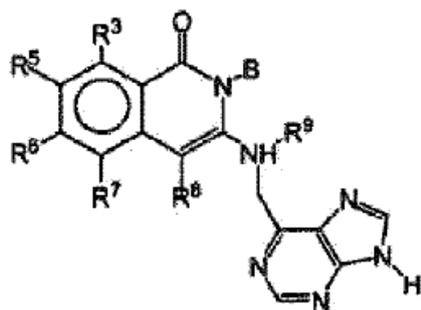


Fórmula V-A

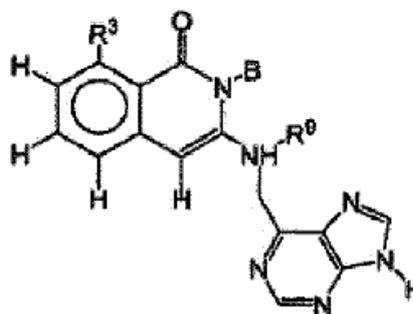


Fórmula V-B

- 25



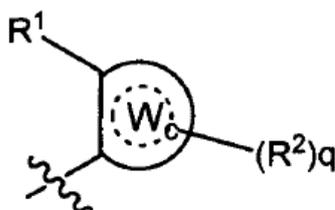
Fórmula VI



Fórmula VI-A

- 5 Cualquiera de los elementos dados a conocer y sus sustituyentes para los compuestos de fórmula I pueden usarse en cualquier combinación.

En un aspecto, R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl o F; B es un resto de fórmula II;

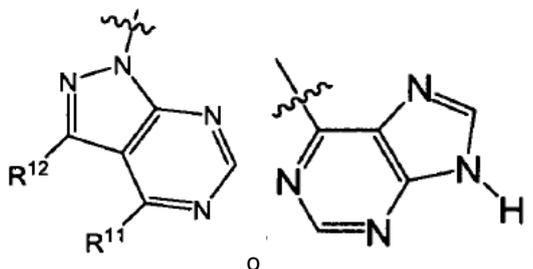


10

Fórmula II

- 15 en la que W<sub>c</sub> es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo; R<sup>1</sup> es H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, nitro o fosfato; R<sup>2</sup> es halo, hidroxilo, ciano o nitro; q es un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H; X está ausente o (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>; z es 1; Y está ausente o -N(R<sup>9</sup>); R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; y W<sub>d</sub> es pirazolopirimidina o purina.

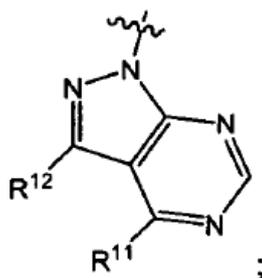
- 20 En otro aspecto, R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl o F; B es un resto de fórmula II que es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, R<sup>1</sup> es H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, nitro o fosfato; R<sup>2</sup> es halo, hidroxilo, ciano o nitro; q es 0, 1 ó 2; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H; X está ausente o (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>; z es 1; Y está ausente o -N(R<sup>9</sup>); R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; W<sub>d</sub> es:



25

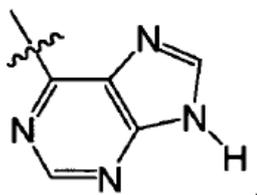
R<sup>11</sup> es amino; y R<sup>12</sup> es H, alquilo, alquínilo, alquénilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo.

- 30 En otro aspecto, R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl o F; B es un resto de fórmula II, que es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, R<sup>1</sup> es H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, nitro o fosfato; R<sup>2</sup> es halo, hidroxilo, ciano o nitro; q es 0, 1 ó 2; X es (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>; z es 1; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H; Y está ausente y W<sub>d</sub> es:



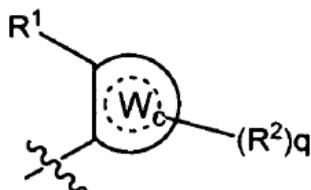
R<sup>11</sup> es amino; y R<sup>12</sup> es H, alquilo, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo.

- 5 En otro aspecto, R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl o F; B es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, R<sup>1</sup> es H,-F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, nitro o fosfato; R<sup>2</sup> es halo, hidroxilo, ciano o nitro; q es 0, 1 ó 2; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H; X es (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>; z es 1; X es (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>; z es 1; Y es -N(R<sup>9</sup>)-; R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; y W<sub>d</sub> es



10 R<sup>11</sup> es amino; y R<sup>12</sup> es H, alquilo, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo.

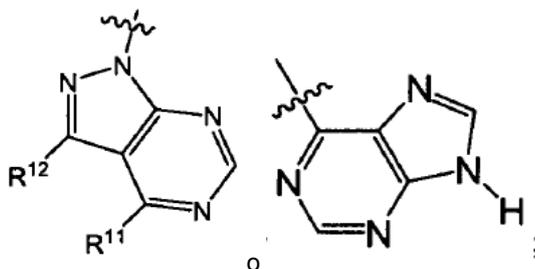
En otro aspecto, R<sup>3</sup> es arilo, heteroarilo, H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl o F; B es alquilo o un resto de fórmula II;



15  
Fórmula II

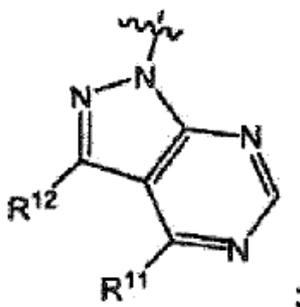
20 en la que W<sub>c</sub> es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, y q es un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4; R<sup>1</sup> es H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, nitro o fosfato; R<sup>2</sup> es halo, hidroxilo, ciano, nitro o fosfato; q es 0, 1 ó 2; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H; X está ausente o (CH(R<sup>9</sup>))<sub>z</sub>; z es un número entero de 1, 2, 3 ó 4; Y está ausente, -N(R<sup>9</sup>)- o -N(R<sup>9</sup>)CH(R<sup>9</sup>)-; R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heteroalquilo; y W<sub>d</sub> es pirazolopirimidina o purina.

25 En otro aspecto, R<sup>3</sup> es arilo, heteroarilo, H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl o F; B es alquilo o un resto de fórmula II que es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, R<sup>1</sup> es H, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, nitro o fosfato; R<sup>2</sup> es halo, hidroxilo, ciano, nitro o fosfato; q es 0, 1 ó 2; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H; X está ausente o (CH(R<sup>9</sup>))<sub>z</sub>; z es un número entero de 1, 2, 3 ó 4; Y está ausente, -N(R<sup>9</sup>)- o -N(R<sup>9</sup>)CH(R<sup>9</sup>)-; R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; W<sub>d</sub> es:



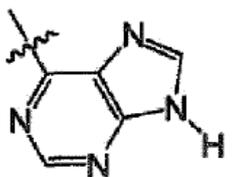
30 R<sup>11</sup> es amino; y R<sup>12</sup> es H, alquilo, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, ciano, amino, ácido carboxílico, aloxicarbonilo o amido.

5 En otro aspecto,  $R^3$  es H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl o F; B es alquilo o un resto de fórmula II que es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo,  $R^1$  es H, -F, -Cl, -CN, - $CH_3$ , isopropilo, - $CF_3$ , - $OCH_3$ , nitro o fosfato;  $R^2$  es halo, hidroxilo, ciano, nitro o fosfato; q es 0, 1 ó 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son H; X es  $(CH(R^9))_z$ ; z es un número entero de 1; Y está ausente o - $N(R^9)CH(R^9)$ -;  $R^9$  es hidrógeno, metilo o etilo;  $W_d$  es:

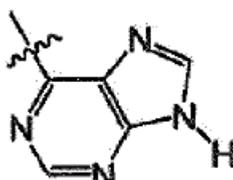


10  $R^{11}$  es amino; y  $R^{12}$  es H, alquilo, alquinilo, alquenilo, halo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, ciano, amino, ácido carboxílico, alcocarbonilo o amido.

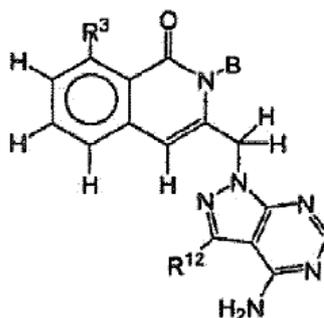
15 En otro aspecto,  $R^3$  es arilo, heteroarilo, H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl o F; B es un resto de fórmula II que es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo,  $R^1$  es H, -F, -Cl, -CN, - $CH_3$ , isopropilo, - $CF_3$ , - $OCH_3$ , nitro o fosfato;  $R^2$  es halo, hidroxilo, ciano, nitro o fosfato; q es 0, 1 ó 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son H; X está ausente o  $(CH(R^9))_z$ ; z es un número entero de 1, 2, 3 ó 4; Y está ausente, - $N(R^9)$ - o - $N(R^9)CH(R^9)$ -;  $R^9$  es hidrógeno, metilo o etilo; y  $W_d$  es:



20 En otro aspecto,  $R^3$  es arilo, heteroarilo, H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl o F; B es un resto de fórmula II que es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo,  $R^1$  es H, -F, -Cl, -CN, - $CH_3$ , isopropilo, - $CF_3$ , - $OCH_3$ , nitro o fosfato;  $R^2$  es halo, hidroxilo, ciano, nitro o fosfato; q es 0, 1 ó 2;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son H; X está ausente; Y es - $N(R^9)CH(R^9)$ -;  $R^9$  es hidrógeno, metilo o etilo; y  $W_d$  es:



25 Se dan a conocer compuestos a modo de ejemplo adicionales de la presente divulgación que tienen una subestructura de fórmula IV-A.



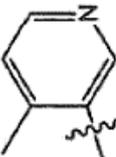
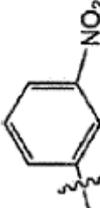
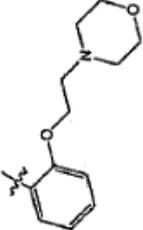
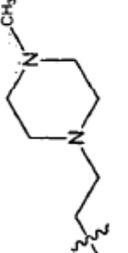
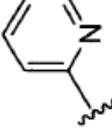
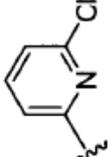
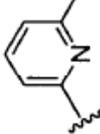
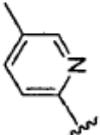
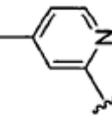
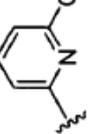
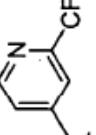
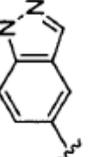
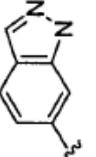
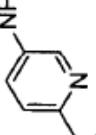
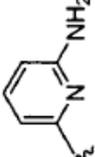
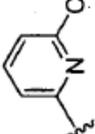
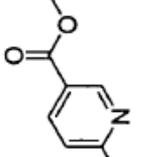
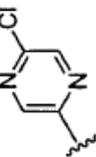
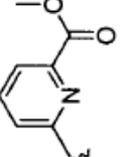
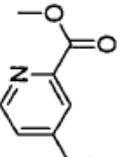
30

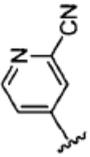
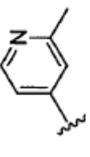
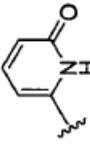
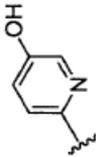
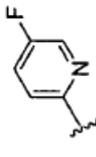
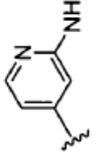
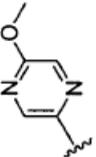
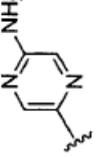
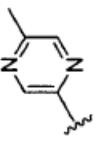
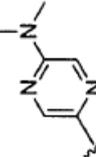
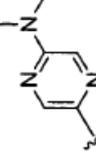
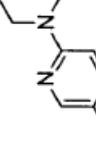
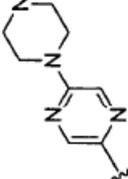
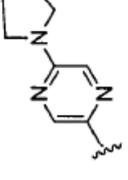
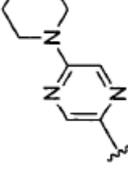
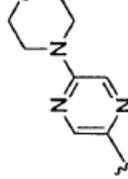
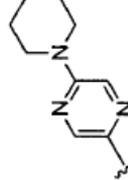
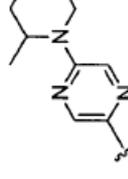
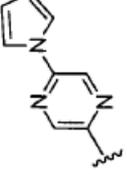
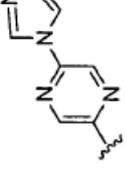
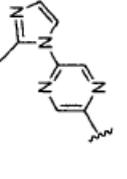
Fórmula IV-A

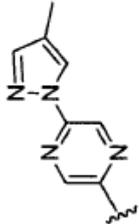
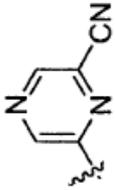
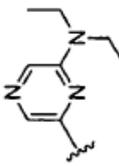
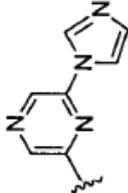
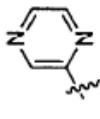
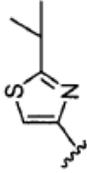
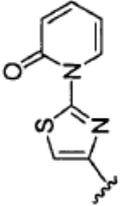
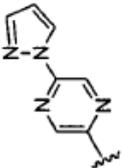
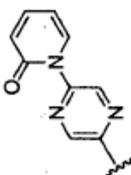
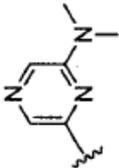
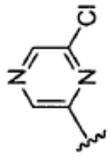
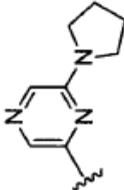
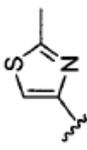
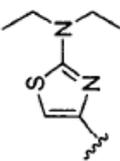
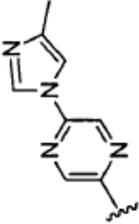
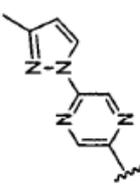
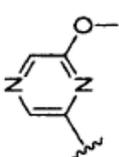
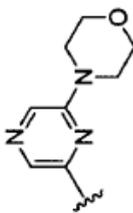
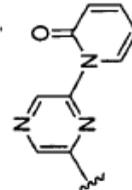
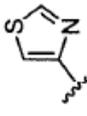
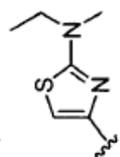
5 Algunos compuestos ilustrativos de la presente divulgación que tienen una estructura de fórmula IV-A incluyen aquellos en los que R<sup>3</sup> es -H, -Cl, -F o -CH<sub>3</sub> en combinación con cualquier resto B descrito en la tabla 1, y cualquier R<sup>12</sup> tal como se describe en la tabla 2. Un compuesto de fórmula IV-A incluye cualquier combinación de R<sup>3</sup>, B y R<sup>12</sup>. En la tabla 4 se ilustran compuestos a modo de ejemplo adicionales de fórmula IV-A.

Tabla 1. Restos B ilustrativos de los compuestos de fórmula I.

N.º subclase	B	N.º subclase	B	N.º subclase	B
B-1		B-2		B-3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
B-4		B-5		B-6	
B-7		B-8		B-9	
B-10		B-11		B-12	
B-13		B-14		B-15	
B-16		B-17		B-18	
B-19		B-20		B-21	

					
B-43	B-44	B-45	B-46	B-47	B-48
					
B-49	B-50	B-51	B-52	B-53	B-54
					
B-55	B-56	B-57	B-58	B-59	B-60
					
B-61	B-62	B-63			

						
B-66	B-69	B-72	B-75	B-78	B-81	B-84
						
B-65	B-68	B-71	B-74	B-77	B-80	B-83
						
B-64	B-67	B-70	B-73	B-76	B-79	B-82

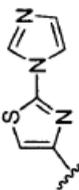
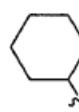
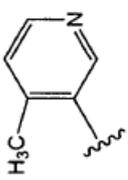
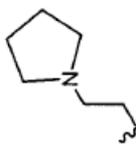
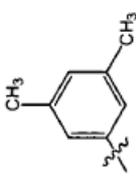
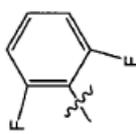
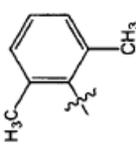
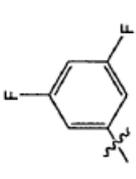
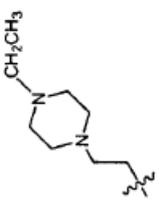
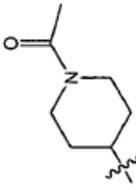
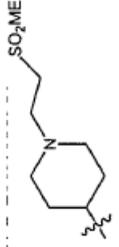
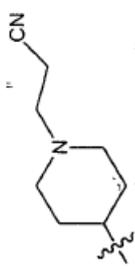
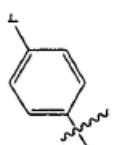
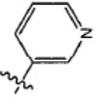
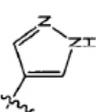
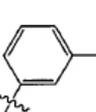
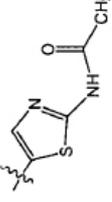
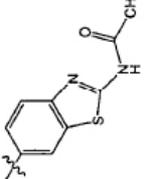
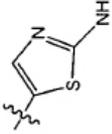
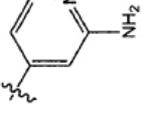
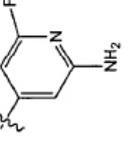
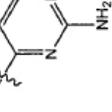
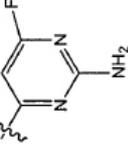
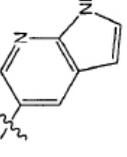
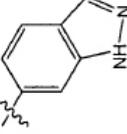
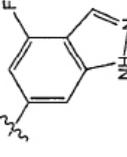
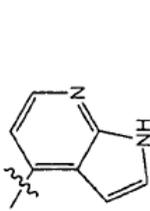
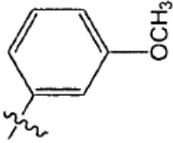
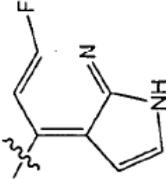
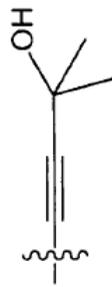
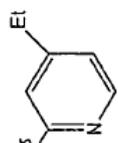
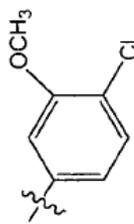
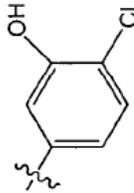
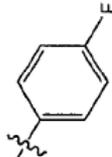
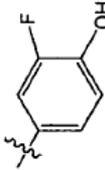
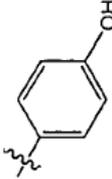
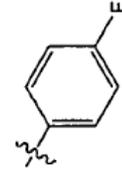
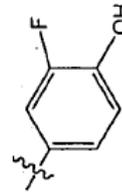
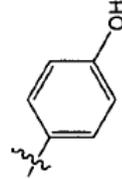
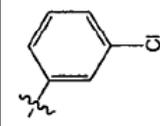
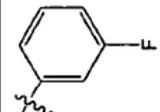
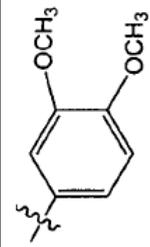
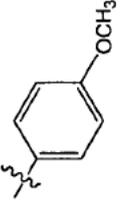
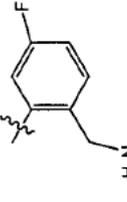
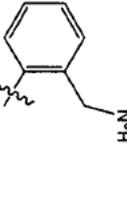
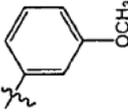
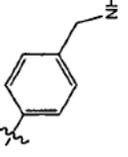
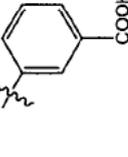
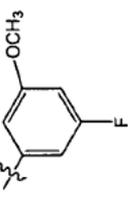
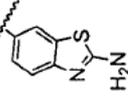
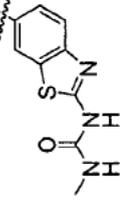
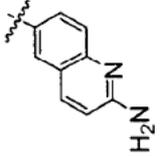
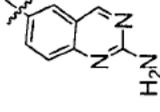
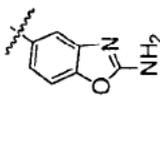
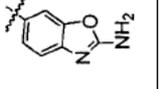
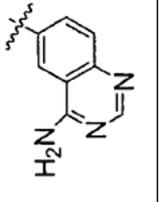
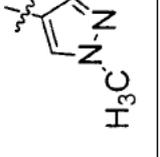
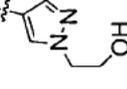
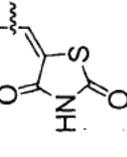
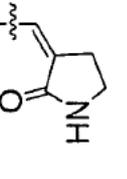
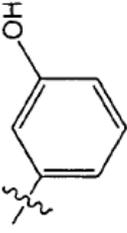
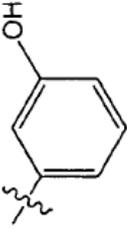
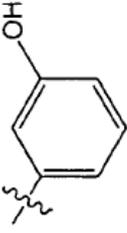
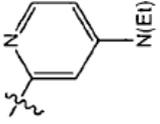
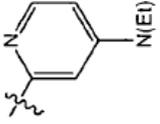
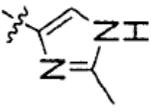
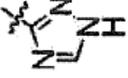
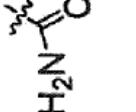
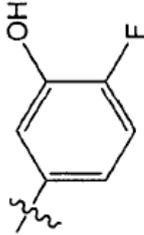
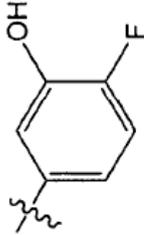
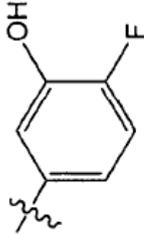
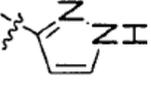
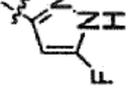
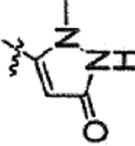
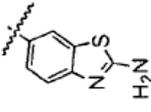
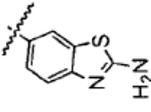
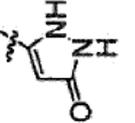
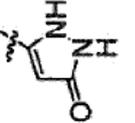
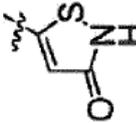
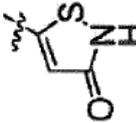
B-85		B-86		B-87	-CH <sub>3</sub>
B-88	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	B-89		B-90	
B-91		B-92		B-93	
B-94		B-95		B-96	
B-97		B-98		B-99	
B-100		B-101		B-102	

Tabla 2. R<sup>12</sup> ilustrativos de los compuestos de fórmula I.

N.º subclase	R <sup>12</sup>	N.º subclase	R <sup>12</sup>	N.º subclase	R <sup>12</sup>
12-1	-CN	12-2	-Br	12-3	-Cl
12-4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	12-5	-CH <sub>3</sub>	12-6	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12-7		12-8		12-9	
12-10		12-11		12-12	
12-13		12-14		12-15	
12-16		12-17		12-18	
12-19		12-20		12-21	
12-22		12-23		12-24	

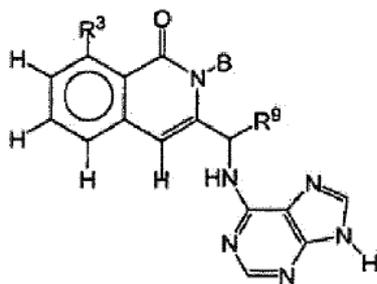
12-25		12-26		12-27	
12-28		12-29		12-30	
12-31		12-32		12-33	
12-34		12-35	-H	12-36	
12-37		12-38		12-39	
12-40		12-41		12-42	

12-43		12-44		12-45	
12-46		12-47		12-48	
12-49		12-50		12-51	
12-52		12-53		12-54	
12-55		12-56		12-57	
12-58		12-59		12-60	

12-61	-I	12-62	12-63	12-66	12-69	12-72	12-75	12-78	
									
12-64		12-65	12-68	12-71	12-74	12-77			
									
12-67									
									
12-70									
									
12-73									
									
12-76									
									

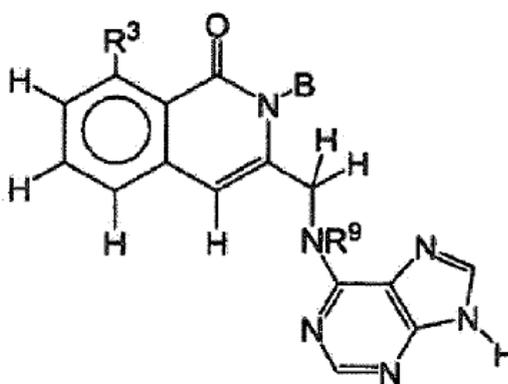
12-79		12-80		12-81	
12-82		12-83		12-84	
12-85		12-86		12-87	
12-88		12-89		12-90	
12-91		12-92		12-93	

Algunos compuestos de la presente invención tienen una estructura de fórmula V-A, en la que B es un resto descrito en la tabla 2, en combinación con R<sup>3</sup>, que es -H, -Cl, -F o CH<sub>3</sub>, y R<sup>9</sup>, que es -H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.



Fórmula V-A

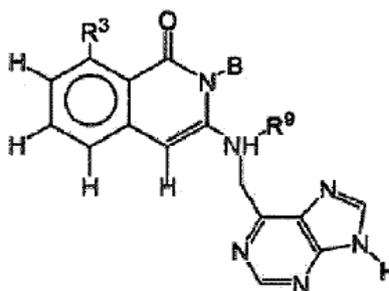
- 5 Otros compuestos de la presente invención tienen una estructura de fórmula V-B, en la que B es un resto descrito en la tabla 2, en combinación con R<sup>3</sup>, que es -H, -Cl, -F o CH<sub>3</sub>, y R<sup>9</sup>, que es -H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.



10

Fórmula VI-B

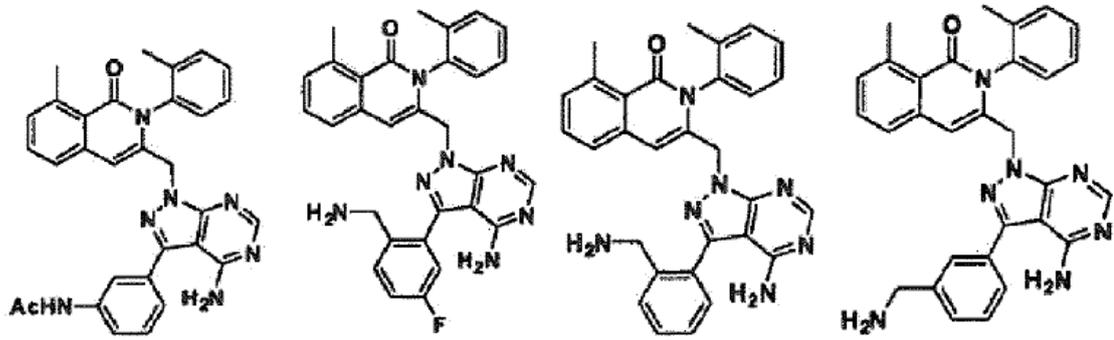
- Otros compuestos ilustrativos de la presente divulgación tienen una estructura de fórmula VI-A, en la que B es un resto descrito en la tabla 2, en combinación con R<sup>3</sup>, que es -H, -Cl, -F o CH<sub>3</sub>, y R<sup>9</sup>, que es -H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

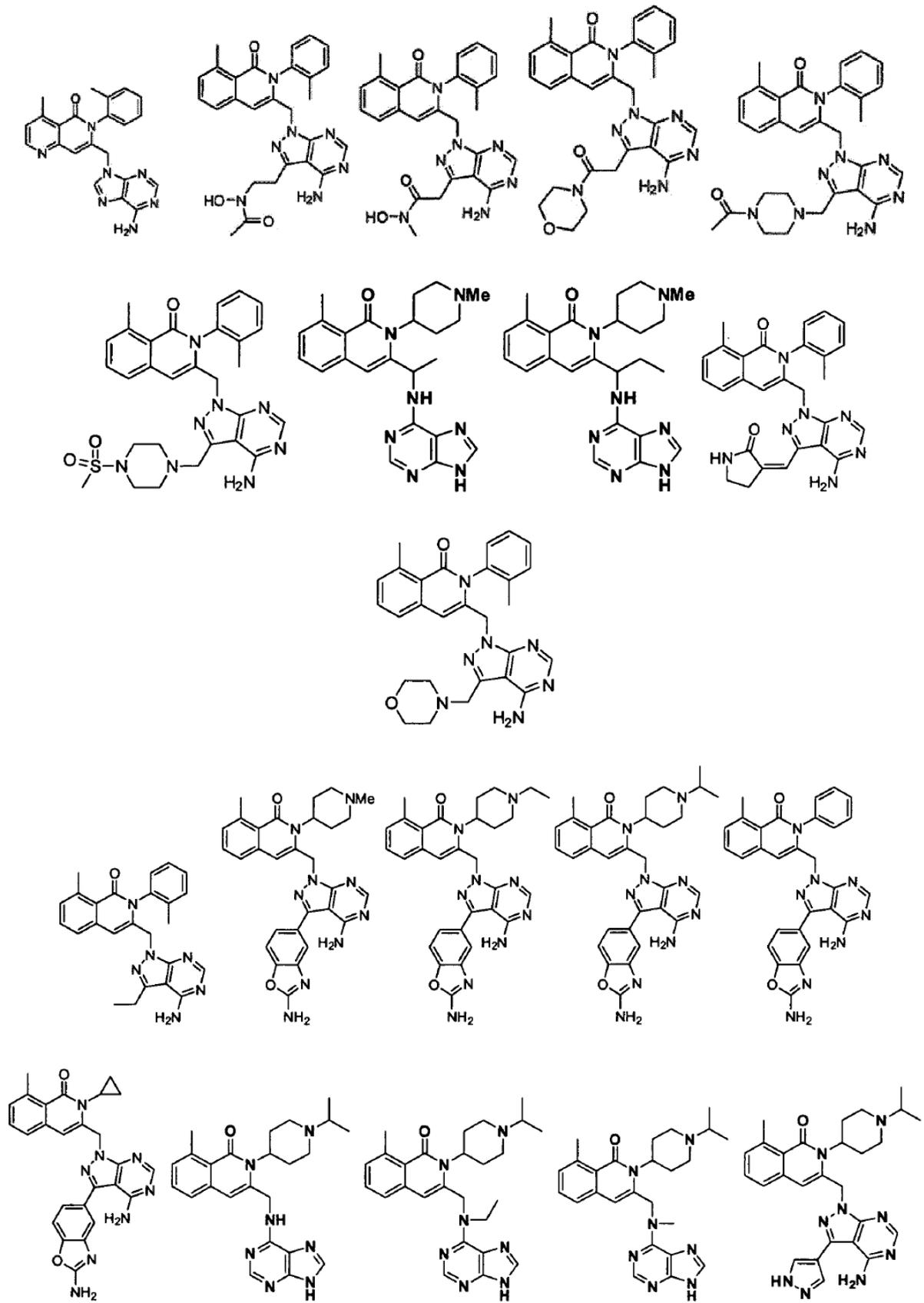


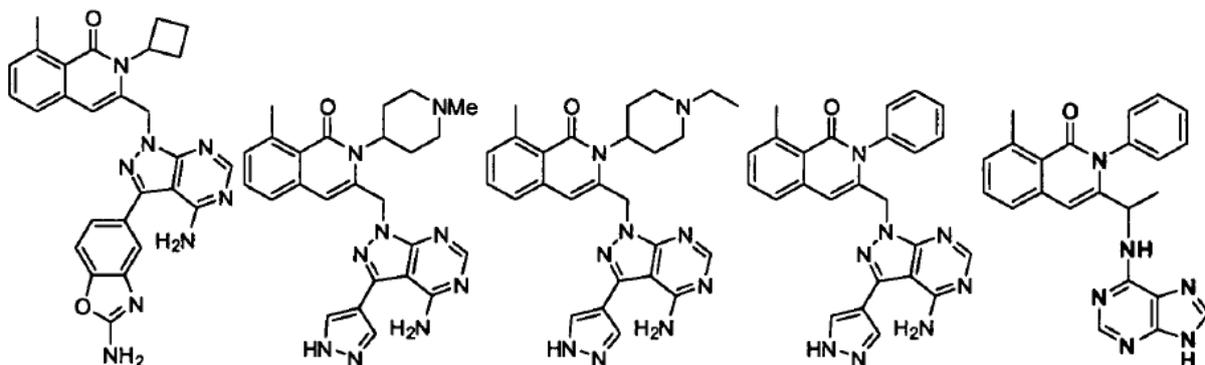
15

Fórmula VI-A

- 20 Los compuestos a modo de ejemplo adicionales de la presente divulgación incluyen pero no se limitan a los siguientes:







Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden ser sintetizadas de acuerdo con uno o más de los esquemas ilustrativos de este documento y / o con las técnicas bien conocidas en la materia.

5 Salvo que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a la presión atmosférica, generalmente en un intervalo de temperatura de desde -10°C hasta 200°C. Además, excepto que se especifique de otro modo, los tiempos y las condiciones de reacción pretenden ser aproximados, por ejemplo, teniendo lugar a aproximadamente la presión atmosférica en un intervalo de temperatura de desde  
10 aproximadamente -10°C hasta aproximadamente el 110°C durante un periodo de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan durante una noche promedian un período de aproximadamente 16 horas.

15 Los términos “disolvente”, “disolvente orgánico” y “disolvente inerte” significan cada uno un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se están escribiendo junto con el mismo, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (“THF”), dimetilformamida (“DMF”), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona (“NMP”), piridina y similares. Salvo que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones descritas en el presente documento son disolventes orgánicos inertes. Salvo que se especifique lo contrario, por cada gramo de reactivo limitante, un cc (o ml) de disolvente constituye un  
20 equivalente en volumen.

El aislamiento y la purificación de las entidades químicas y los intermedios descritos en el presente documento puede efectuarse, si se desea, mediante cualquier procedimiento adecuado de separación o de purificación, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina o  
25 cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Algunas ilustraciones específicas de los procedimientos adecuados de separación y aislamiento pueden tenerse como referencia en los ejemplos en este documento, más abajo. Sin embargo, también pueden usarse otros procedimientos equivalentes de separación o de aislamiento.

30 Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) de los compuestos de la presente invención, si estuvieran presentes, pueden resolverse mediante los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de sales o de complejos diastereoisómeros que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; a través de la formación de derivados diastereoisómeros que pueden separarse, por ejemplo, mediante una cristalización, una cromatografía de gas-líquido o una cromatografía líquida; la reacción selectiva de un enantiómero  
35 con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo, una oxidación o una reducción enzimática, seguida de la separación de los enantiómeros modificados y sin modificar; o una cromatografía de gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido, o en presencia de un disolvente quiral. Alternativamente, puede sintetizarse un enantiómero específico mediante una síntesis asimétrica mediante el uso de reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante la conversión  
40 de un enantiómero en el otro mediante una transformación asimétrica.

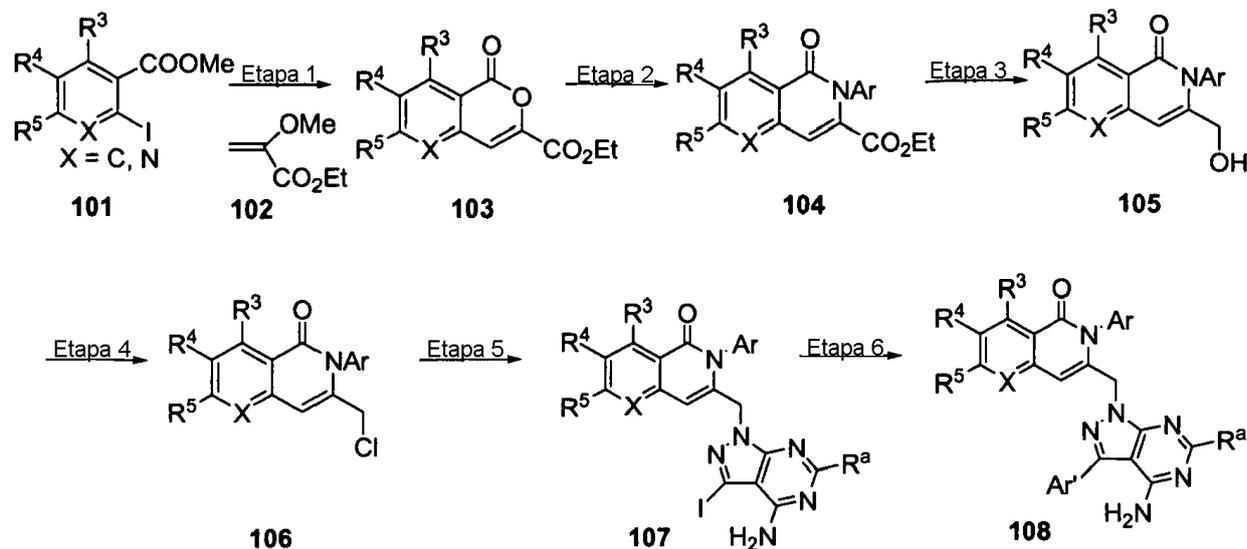
Los compuestos descritos en el presente documento pueden ponerse opcionalmente en contacto con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las correspondientes sales de adición ácida.

45 Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos y otros reactivos están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) o pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la técnica mediante el uso de la metodología sintética empleada habitualmente.

Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados de forma general mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de estas entidades químicas son tanto fácilmente apreciables como accesibles para los expertos en la técnica pertinente, basándose en la actual divulgación.

Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos conocidos en la materia. El siguiente análisis se ofrece para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para su uso en la elaboración de los compuestos de la invención, y no pretende limitar el ámbito de las reacciones o las secuencias de reacción que pueden usarse en la preparación de los compuestos de la presente invención.

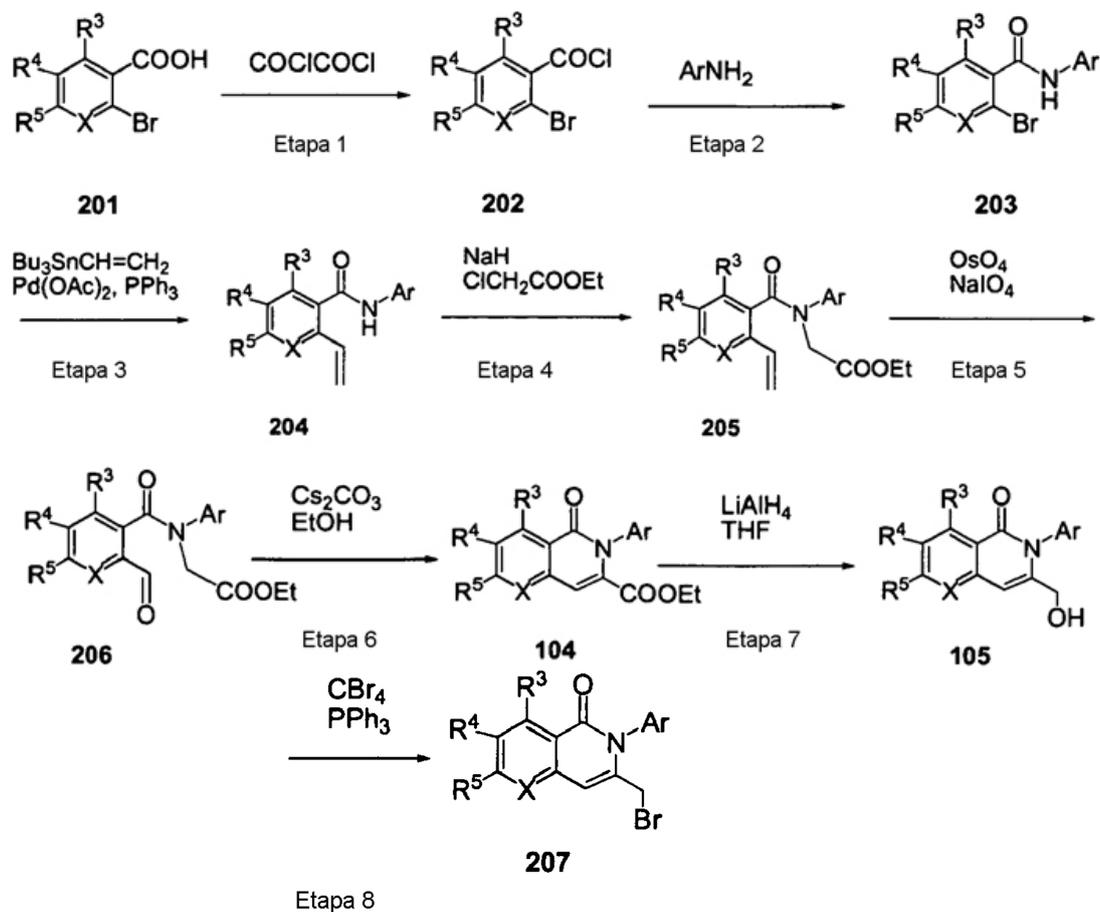
## Esquema de reacción 1



10 Con respecto al esquema 1, etapa 1, un compuesto de fórmula 101, en la que X es N o CR<sup>7</sup>, se convierte en un compuesto de fórmula 103, por ejemplo, a través de un proceso en dos etapas de acoplamiento de Heck con un compuesto de fórmula 102, seguido de una ciclación catalizada por ácido en metanol. El producto, un compuesto de fórmula 103, se aísla. Con respecto al esquema 1, etapa 2, un compuesto de fórmula 103 se convierte en un compuesto de fórmula 104, por ejemplo, a través de la reacción con una amiga sustituida apropiadamente. El producto, un compuesto de fórmula 104, se aísla. Con respecto al esquema 1, etapa 3, un compuesto de fórmula 104 se convierte en un compuesto de fórmula 105, por ejemplo, a través de una reducción con hidruro de litio y aluminio. El producto, un compuesto de fórmula 105, se aísla. Con respecto al esquema 1, etapa 4, un compuesto de fórmula 105 se convierte en un compuesto de fórmula 106, por ejemplo, a través de una reacción con cloruro de tionilo. El producto, un compuesto de fórmula 106, se aísla. Con respecto al esquema 1, etapa 5, un compuesto de fórmula 106 se convierte en un compuesto de fórmula 107, por ejemplo, a través de una alquilación con una pirrazolopirimidina mediante el uso de una base tal como carbonato de potasio. El producto, un compuesto de fórmula 107, se aísla. Con respecto al esquema 1, etapa 6, un compuesto de fórmula 107 se convierte en un compuesto de fórmula 108, por ejemplo, a través de una reacción de Suzuki. El producto, un compuesto de fórmula 108, se aísla y opcionalmente se purifica.

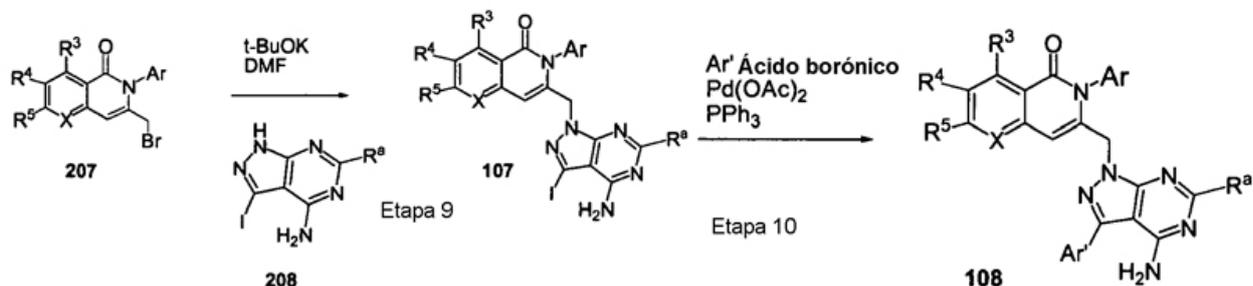
25

Esquema de reacción 2:



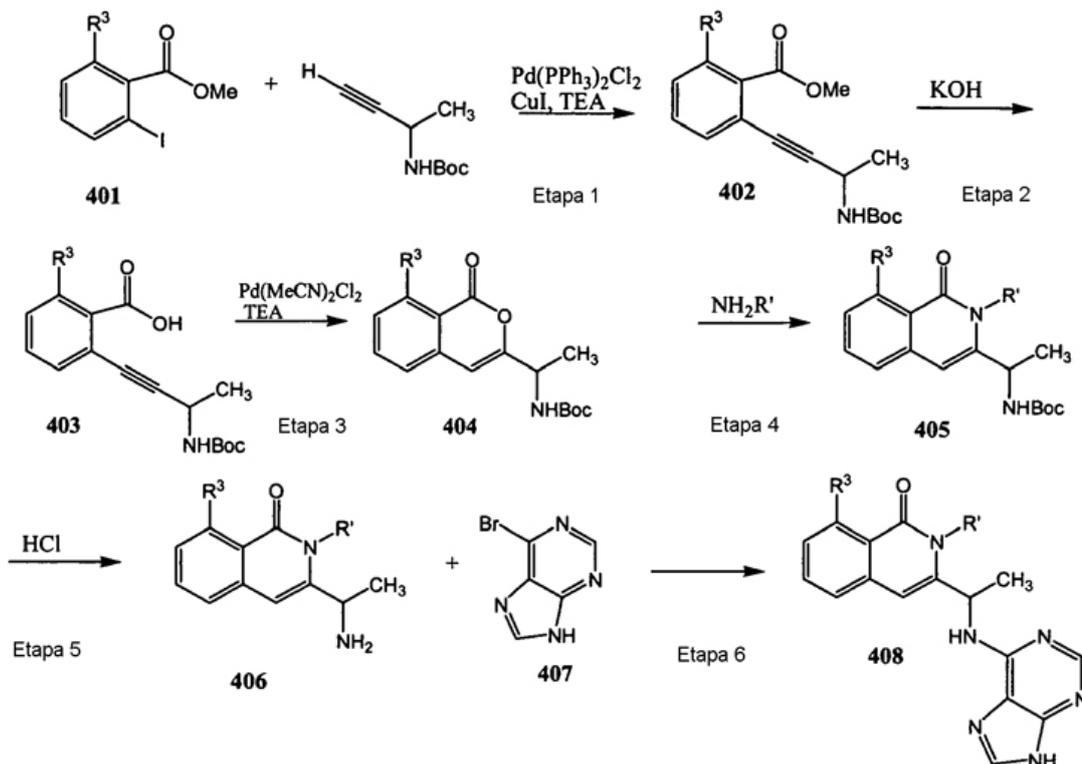
- 5 Con respecto al esquema 2, etapa 1, un compuesto de fórmula 201, en la que X es N o CR<sup>7</sup>, se convierte en un compuesto de fórmula 202, por ejemplo, con un reactivo adecuado para la introducción de un cloruro de ácido, por ejemplo, cloruro de oxalilo. El producto, un compuesto de fórmula 202, opcionalmente se aísla. Con respecto al
- 10 esquema 2, etapa 2, un compuesto de fórmula 202 se convierte en un compuesto de fórmula 203 por ejemplo, mediante la reacción con, por ejemplo, una arilamina. El producto, un compuesto de fórmula 203, se aísla. Con respecto al esquema 2, etapa 3, un compuesto de fórmula 203 se convierte en un compuesto de fórmula 204, por ejemplo, a través de un acoplamiento de Stille mediante el uso de un vinil-estano apropiado. El producto, un compuesto de fórmula 204, se aísla. Con respecto al esquema 2, etapa 4, un compuesto de fórmula 204 se convierte en una amida terciaria, un compuesto de fórmula 205, a través de una reacción con cloroacetato de etilo y una base de hidruro de sodio. El compuesto de fórmula 205 se aísla. Con respecto al esquema 2, etapa 5, un compuesto de fórmula 205 es oxidado a un aldehído, mediante el uso de, por ejemplo, tetraóxido de osmio y peryodinato de sodio. El producto, un compuesto de fórmula 206, se aísla. Con respecto al esquema 2, etapa 6, un compuesto de fórmula 206 se convierte en un compuesto de fórmula 104, por ejemplo, a través de una reacción aldólica en etanol con una base, tal como carbonato de cesio. El producto, un compuesto de fórmula 104, se aísla. Con respecto al esquema 2, etapa 7, un compuesto de fórmula 104 se reduce a un alcohol primario a través de una reducción con, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, para producir un compuesto de fórmula 105, que se aísla. Con respecto al esquema 2, etapa 8, un compuesto de fórmula 105 se convierte en un compuesto de fórmula 207 a través de una reacción con tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina. El compuesto de fórmula 207 se aísla. Este compuesto puede ser un intermedio central intermedio en la síntesis de los compuestos de la invención.
- 20

## Esquema de reacción 3



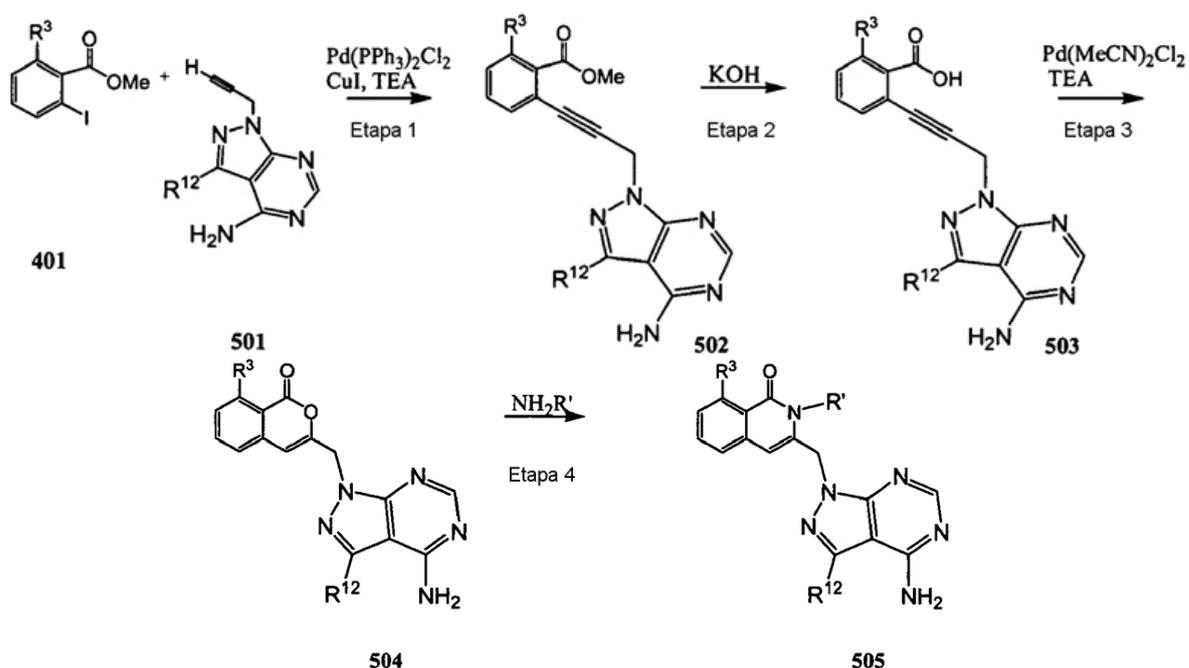
Con respecto al esquema 3, etapa 9, un compuesto de fórmula 207, en la que X es N o CR<sup>7</sup>, es sintetizado según se describe en el Esquema de reacción 2 y se convierte en un compuesto de fórmula 107 a través de un acoplamiento con el compuesto de fórmula 208 en presencia de una base, por ejemplo, *t*-butóxido de potasio. El compuesto de fórmula 107 se aísla. Con respecto al esquema 3, etapa 10, un compuesto de fórmula 107 se convierte en un compuesto de fórmula 108 a través de un acoplamiento con, por ejemplo, un ácido arilborónico, en presencia de catalizadores de acoplamiento y una base, por ejemplo, acetato de paladio, trifenilfosfina y carbonato de sodio, por ejemplo. El compuesto de fórmula 108 se aísla.

## Esquema de reacción 4:



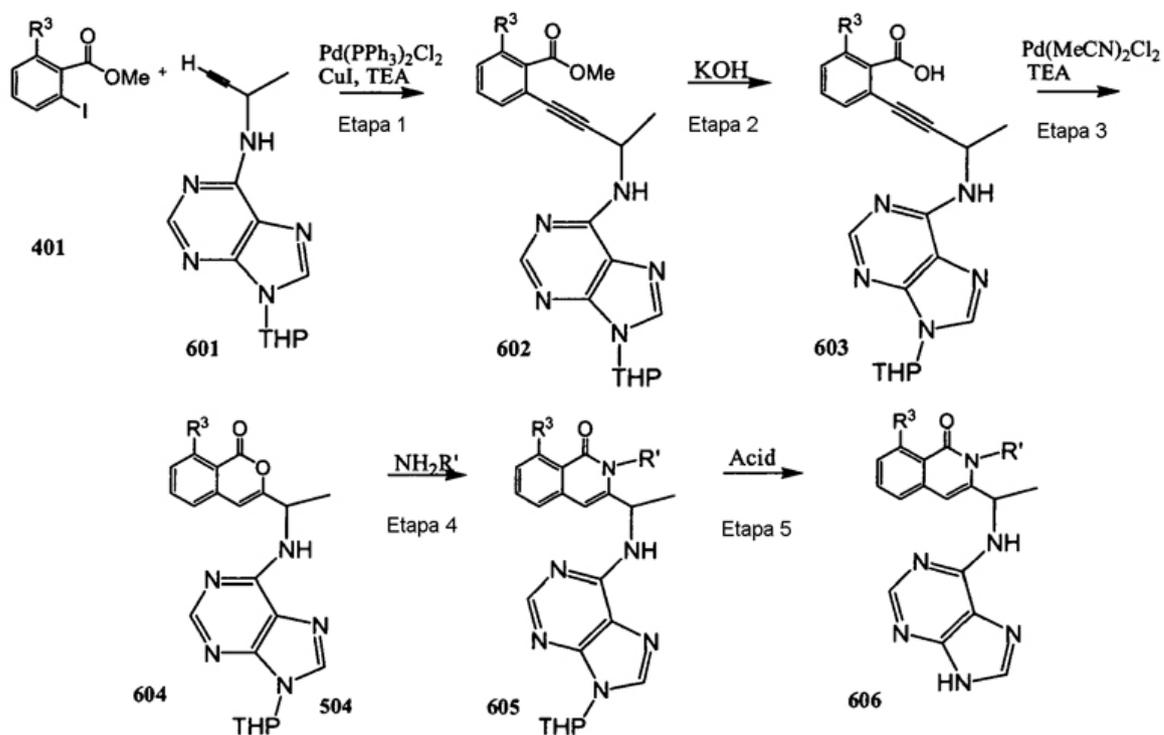
Con respecto al esquema de reacción 4, etapa 1, el éster de yodo 401, se hace reaccionar con un alquino en presencia de un catalizador de paladio yoduro de cobre y trietilamina (TEA) para acoplar el alquino al núcleo de anillo del compuesto 401 para producir un compuesto de fórmula 402. El compuesto de fórmula 402 opcionalmente se aísla. Con respecto al esquema de reacción 4, etapa 2, un compuesto de fórmula 402 se trata con una base de hidróxido de potasio para obtener el ácido carboxílico, un compuesto de fórmula 403, si el producto de la reacción se acidifica, o su sal. El compuesto de fórmula 403 opcionalmente se aísla. Con respecto al esquema de reacción 4, etapa 3, un compuesto de fórmula 403 se trata con bis (acetronitrilo) dicloropaldio (II) y TEA para efectuar un cierre del anillo intramolecular para producir un compuesto de fórmula 404. El compuesto de fórmula 404 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 4, etapa 4, un compuesto de fórmula 404 se hace reaccionar con una amina primaria para producir un compuesto de fórmula 405. El compuesto de fórmula 405 opcionalmente se aísla. Con respecto al esquema de reacción 4, etapa 5, un compuesto de fórmula 405 se trata con ácido clorhídrico, eliminando el grupo protector del nitrógeno y para obtener un compuesto de fórmula 406. El compuesto de fórmula 406 opcionalmente se aísla. Con respecto al esquema de reacción 4, etapa 6, un compuesto de fórmula 406 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 407, para producir un compuesto de fórmula 408. El compuesto de fórmula 408 se aísla.

Esquema de reacción 5:



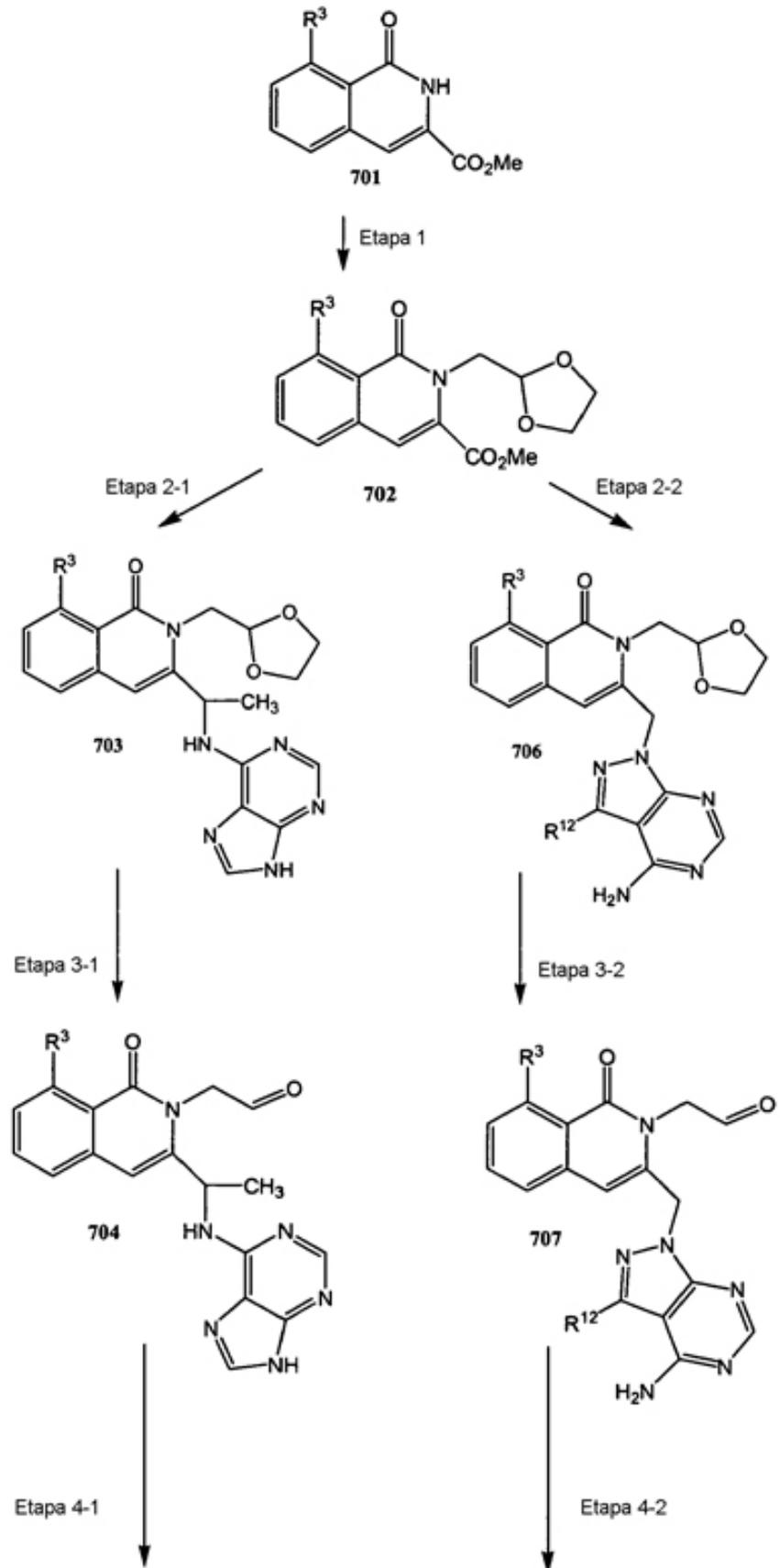
- 5 Con respecto al esquema de reacción 5, etapa 1, se hace reaccionar el éster de yodo 401 con el alquino 501 en presencia de un catalizador de acoplamiento de paladio yoduro de cobre y TEA, para obtener un compuesto de fórmula 502. El compuesto de fórmula 502 opcionalmente se aísla. Con respecto al esquema de reacción 5, etapa 2, el compuesto de fórmula 502 se trata con hidróxido de potasio base para obtener el carboxilato o el ácido libre de un compuesto de fórmula 503. Con respecto al esquema de reacción 5, etapa 3, el compuesto de fórmula 503 se trata con bis (acetonitrilo) dicloropaladio (II) y TEA para efectuar el cierre del anillo intramolecular para producir un compuesto de fórmula 504. El compuesto de fórmula 504 opcionalmente se aísla. Con respecto al esquema de reacción 5, etapa 4, el compuesto de fórmula 504 se trata con una amina primaria para producir un compuesto de fórmula 505. El compuesto de fórmula 505 se aísla.

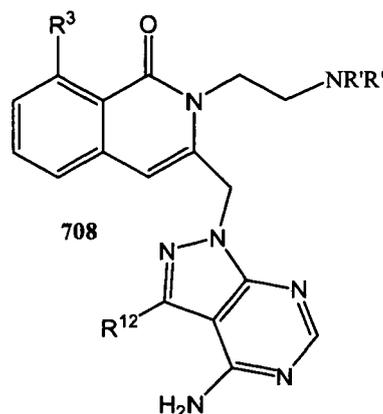
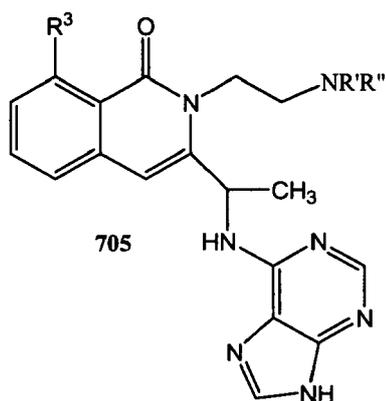
Esquema de reacción 6



Esquema de reacción 6, etapa 1, se hace reaccionar el éster de yodo 401 con el alquino 601 en presencia de un catalizador de acoplamiento de paladio yoduro de cobre y TEA, para obtener un compuesto de fórmula 602. El compuesto de fórmula 602 opcionalmente se aísla. Con respecto al esquema de reacción 6, etapa 2, el compuesto de fórmula 602 se trata con hidróxido de potasio base para obtener el carboxilato o el ácido libre de un compuesto de fórmula 603. Con respecto al esquema de reacción 6, etapa 3, el compuesto de fórmula 603 se trata con bis (acetonitrilo)dicloropaladio (II) y TEA para efectuar el cierre del anillo intramolecular para producir un compuesto de fórmula 604. El compuesto de fórmula 604 opcionalmente se aísla. Con respecto al esquema de reacción 6, etapa 4, el compuesto de fórmula 604 se trata con una amina primaria para producir un compuesto de fórmula 605. El compuesto de fórmula 605 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 6, etapa 5, el compuesto de fórmula 605 se trata con ácido para eliminar el grupo protector de THP para obtener un compuesto de fórmula 606. El compuesto de fórmula 606 se aísla.

Esquema de reacción 7

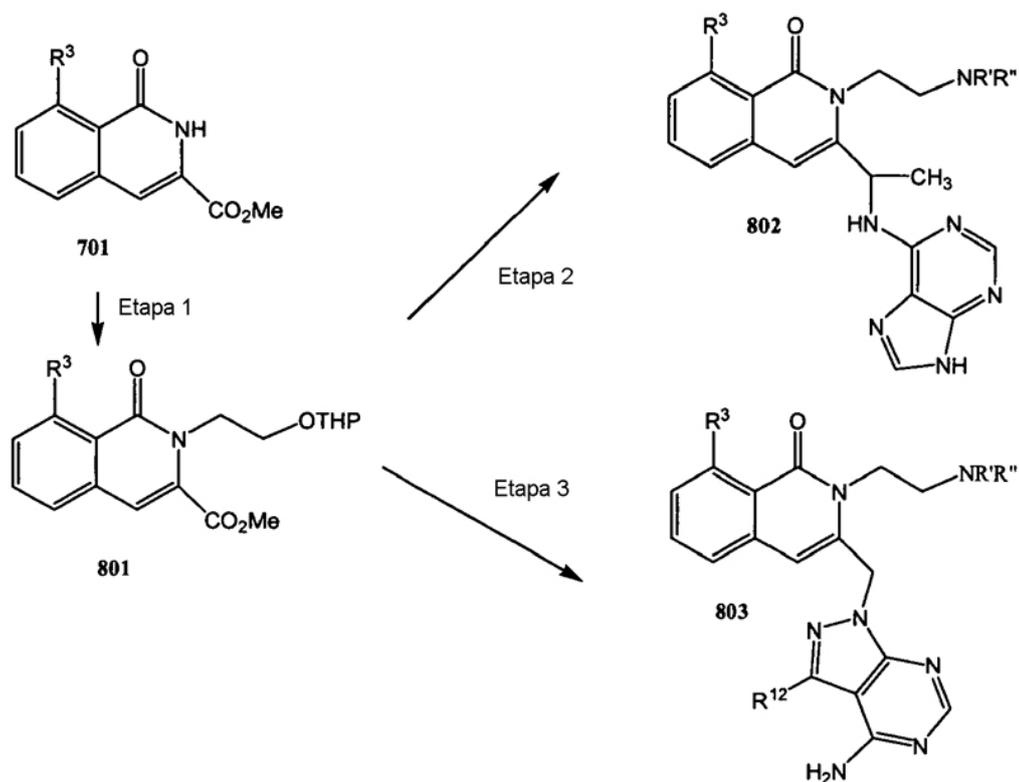




Esquema de reacción 7, etapa 1 el compuesto de fórmula 701 es sintetizado mediante diversas rutas sintéticas, incluyendo variaciones de los esquemas 1 ó 2 en los que se usa, por ejemplo, una bencilamina en la etapa de conversión de un compuesto de fórmula 103 en un compuesto de fórmula 104. El grupo protector de bencilo de la amina puede ser eliminado mediante una química de desprotección estándar para un compuesto de 701. Otro ejemplo de una conversión de un compuesto de fórmula 103 en un compuesto de fórmula 701, el tratamiento del compuesto de fórmula 103 con amoníaco produce el compuesto de fórmula 701. El compuesto de fórmula 701 se convierte en un compuesto de fórmula 702 mediante una alquilación del nitrógeno de la amida con varios sintones que contienen 2-carbonos que pueden ser desprotegidos, oxidados y protegidos de nuevo en forma del respectivo compuesto de fórmula 702. Con respecto al esquema de reacción 7, etapa 2-1, el compuesto de fórmula 702 es transformado mediante, por ejemplo, una aminación reductora de la resto éster para introducir la resto de purinilo de un compuesto de fórmula 703, o como alternativa, es alquilado para introducir así un resto de purinilo y obtener un compuesto de fórmula 703. Con respecto al esquema de reacción 7, etapa 3-1, el compuesto de fórmula 703 se trata con ácido para eliminar el grupo protector de cetil para producir un compuesto de fórmula 704. El compuesto de fórmula 704 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 7, etapa 4-1, el compuesto de fórmula 704 es aminado reductoramente con una amina para producir un compuesto de fórmula 705. El compuesto de fórmula 705 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 7, etapa 2-2, el compuesto de fórmula 702 es transformado mediante las etapas 7 y 8 del esquema 2 y la etapa 9 del esquema 3 para introducir la resto de pirazolopirimidina de un compuesto de fórmula 706. El compuesto de fórmula 706 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 7, etapa 3-2, el compuesto de fórmula 706 se trata con un ácido para eliminar el grupo protector de cetil para producir un compuesto de fórmula 707. El compuesto de fórmula 707 se aísla.

Con respecto al esquema de reacción 7, etapa 4-2, el compuesto de fórmula 707 es aminado reductoramente con una amina para producir un compuesto de fórmula 708. El compuesto de fórmula 708 se aísla.

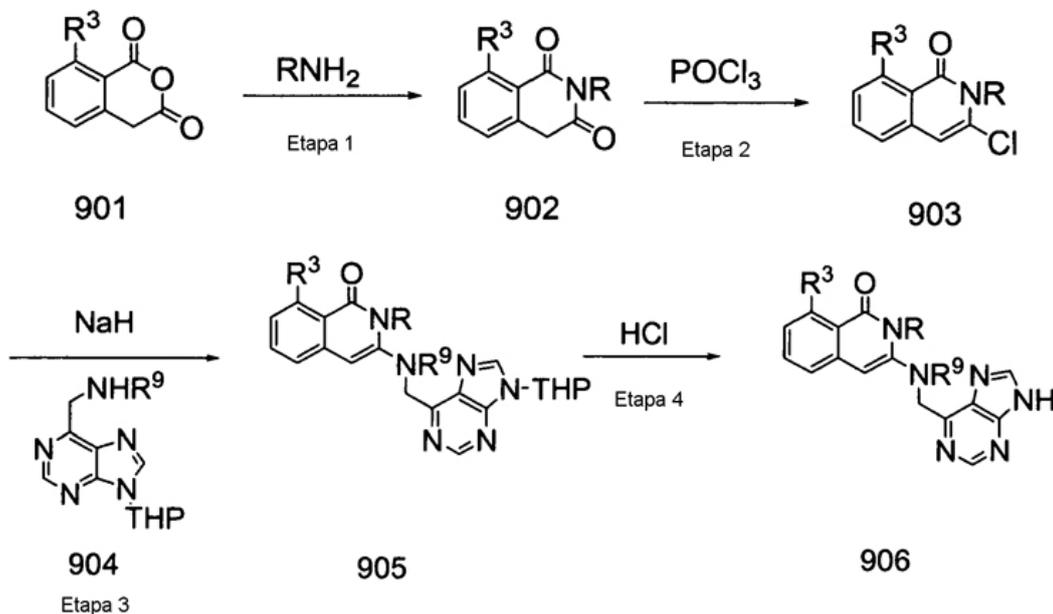
Esquema de reacción 8:



Con respecto al esquema de reacción 8, etapa 1, el compuesto de fórmula 701 es sintetizado según se describe en el Esquema 7 o en cualquier otra química generalmente conocida. El compuesto de fórmula 701 es transformado mediante una alquilación del nitrógeno de la amida con varios sintones que contienen 2-carbonos que pueden ser desprotegidos y convertidos en la especie protegida de alcoxilo según se muestra en el compuesto de fórmula 801, que puede aislarse. Con respecto al esquema de reacción 8, etapa 2, el compuesto de fórmula 801 se convierte a través de la química descrita en la etapa 2-1 del esquema 7 para introducir un resto de purinilo y que el compuesto resultante es transformado mediante una desprotección, una activación y una aminación con una amina para producir un compuesto de fórmula 802, que se aísla.

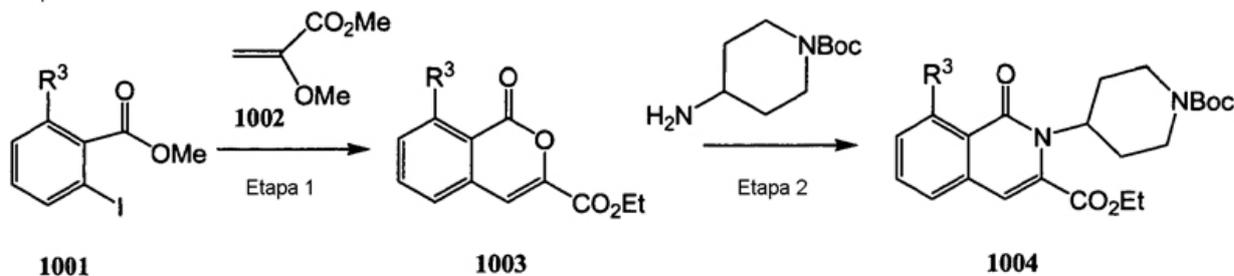
Con respecto al esquema de reacción 8, etapa 3, el compuesto de fórmula 801 se convierte a través de la química descrita en la etapa 2-2 del esquema 7 para introducir un resto de pirazolopirimidina, y el compuesto resultante es transformado mediante una desprotección, una activación y una aminación con una amina para producir un compuesto de fórmula 803, que se aísla.

Esquema de reacción 9:



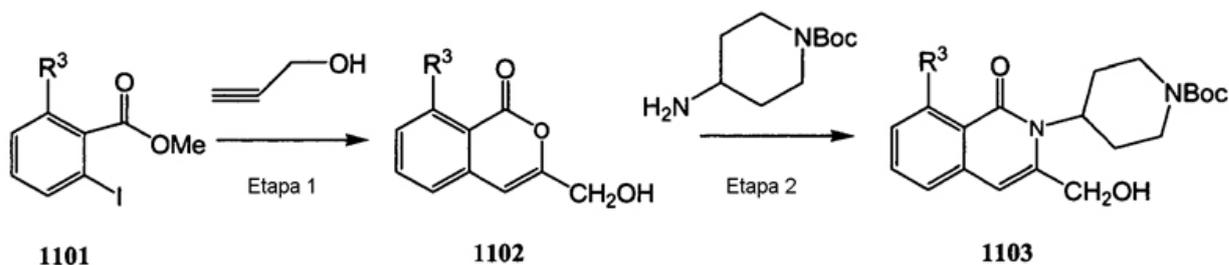
Con respecto al esquema de reacción 9, etapa 1, el compuesto de fórmula 901 se trata con una amina para producir un compuesto de fórmula 902. El compuesto de fórmula 902 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 9, etapa 2, el compuesto de fórmula 902 se trata con oxiclورو de fósforo para generar un compuesto de fórmula 903. El compuesto de fórmula 903 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 9, etapa 3, el compuesto de fórmula 903 se hace reaccionar con una aminopurina de fórmula 904 para obtener un compuesto de fórmula 905. El compuesto de fórmula 905 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 9, etapa 4, el compuesto de fórmula 905 se trata con ácido clorhídrico para eliminar el grupo protector del nitrógeno de la resto de purina para producir un compuesto de fórmula 906. El compuesto de 906 se aísla.

Esquema de reacción 10:



Con respecto al esquema de reacción 10, etapa 1, el compuesto de fórmula 1001 se trata con un éster vinílico 1002 mediante el uso de, por ejemplo, una reacción de Heck con una posterior ciclación, para producir un compuesto de fórmula 1003. El compuesto de fórmula 1003 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 10, etapa 2, el compuesto de fórmula 1003 se hace reaccionar con 4-amino N-Boc piperidina para producir un compuesto de fórmula 1004. El compuesto de fórmula 1004 se aísla. El compuesto de fórmula 1004 puede usarse como un intermedio en la síntesis de los compuestos de la invención.

Esquema de reacción 11:



Con respecto al esquema de reacción 11, etapa 1, el compuesto de fórmula 1101 se trata con un alcohol alquínico, por ejemplo, de fórmula 1102, en presencia de yoduro de cobre y paladio sobre un catalizador de carbono, para producir un compuesto de fórmula 1103. El compuesto de fórmula 1103 se aísla. Con respecto al esquema de reacción 11, etapa 1, el compuesto de fórmula 1102 se hace reaccionar con 4-amino N-Boc piperidina para producir un compuesto de fórmula 1103. El compuesto de fórmula 1103 se aísla. El compuesto de fórmula 1103 puede usarse como un intermedio en la síntesis de los compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante el uso de los esquemas de reacción tal como se ha dado a conocer en el presente documento o variantes de estos procesos.

Las entidades químicas pueden sintetizarse mediante una combinación adecuada de métodos de síntesis generalmente bien conocidos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una o más de las características funcionales divulgadas en el presente documento. Por ejemplo, uno o más compuestos en cuestión se unen específicamente a una PI3 quinasa. En algunas realizaciones, la CI50 de un compuesto en cuestión para p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\gamma$  o p110 $\delta$  es de menos de aproximadamente 1  $\mu$ M, de menos de aproximadamente 100 nM, de menos de aproximadamente 50 nM, de menos de aproximadamente 10 nM, de menos de aproximadamente 1 nM, de menos de aproximadamente 0,5 nM, de menos de aproximadamente 100 pM o de menos de aproximadamente 50 pM.

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos en cuestión pueden inhibir selectivamente uno o más miembros del tipo I o de la clase I de las quinasas de 3-fosfatidilinositol (PI3-quinasa) con un valor de la CI50 de aproximadamente 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 100 pM, 10 pM o 1 pM, o menor, medido en un ensayo de quinasa *in vitro*.

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos en cuestión pueden inhibir selectivamente uno o dos miembros del tipo I o de la clase I de las quinasas de 3-fosfatidilinositol (PI3-quinasa) que consiste en la PI3-quinasa  $\alpha$ , la PI3-quinasa  $\beta$ , la PI3-quinasa  $\gamma$  y la PI3-quinasa  $\delta$ . En algunos aspectos, algunos de los compuestos en cuestión inhiben selectivamente la PI3-quinasa  $\delta$  en comparación con todas las demás PI3-quinasas de tipo I. En otros aspectos, algunos de los compuestos en cuestión inhiben selectivamente la PI3-quinasa  $\delta$  y la PI3-quinasa  $\gamma$  en comparación con todas las demás PI3-quinasas de tipo I. En otros aspectos más, algunos de los compuestos en cuestión inhiben selectivamente la PI3-quinasa  $\alpha$  y la PI3-quinasa  $\beta$  en comparación con todas las demás PI3-quinasas de tipo I. En otros aspectos más, algunos de los compuestos en cuestión inhiben selectivamente la PI3-quinasa  $\delta$  y la PI3-quinasa  $\alpha$  en comparación con todas las demás PI3-quinasas de tipo I. Todavía en otros aspectos más, algunos de los compuestos en cuestión inhiben selectivamente la PI3-quinasa  $\delta$  y la PI3-quinasa  $\beta$  en comparación con todas las demás PI3-quinasas de tipo I, o inhiben selectivamente la PI3-quinasa  $\delta$  y la PI3-quinasa  $\alpha$  en comparación con todas las demás PI3-quinasas de tipo I, o inhiben selectivamente la PI3-quinasa  $\alpha$  y la PI3-quinasa  $\gamma$  en comparación con todas las demás PI3-quinasas de tipo I, o inhiben selectivamente la PI3-quinasa  $\gamma$  y la PI3-quinasa  $\beta$  en comparación con todas las demás PI3-quinasas de tipo I.

### Composiciones farmacéuticas

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención.

En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con una respuesta inmunitaria indeseable, hiperactiva, perjudicial o dañina en un mamífero. Dicha respuesta inmunitaria indeseable puede estar asociada con, o dar como resultado, por ejemplo, asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxia, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedad del injerto contra el hospedador y lupus eritematoso. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades respiratorias que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que afectan a los lóbulos pulmonares, la cavidad pleural, los bronquios, la tráquea, el tracto respiratorio superior por los nervios y los músculos respiratorios.

En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos tales como un trastorno hiperproliferativo que incluyen, pero no se limita a, cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, de timo, de cerebro, de pulmón, espinocelular, de piel, de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad oral y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, de páncreas, de vejiga, de mama, cervical, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, de esófago, de testículo, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionado con el SIDA relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), la reestenosis o de próstata (por ejemplo, la hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también proporciona composiciones para el tratamiento de enfermedades hepáticas (incluyendo diabetes), pancreatitis o enfermedades renales (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por la diabetes) o el dolor en un mamífero.

- 5 La invención también proporciona una composición para la prevención de la implantación del blastocito en un mamífero.

10 La invención también se refiere a una composición para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que puede manifestarse como una angiogénesis tumoral, una enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, de páncreas, de próstata, de colon y epidermoide.

15 Las composiciones farmacéuticas en cuestión se formulan normalmente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención como principio activo, o una sal, un éster, un profármaco, un solvato, un hidrato o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen una sal farmacéuticamente aceptable y/o un complejo de coordinación de la misma y uno o más excipientes, portadores excipientes, portadores, incluyendo o diluyente sólidos inertes y agentes de relleno, diluyentes, incluyendo una solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.

20 Las composiciones farmacéuticas en cuestión pueden ser administradas solas o junto con uno o más de otros agentes, que también se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Cuando se desee, los compuestos en cuestión y los otros agentes pueden mezclarse en una preparación, o ambos componentes pueden formularse en preparaciones individuales para usarlos en combinación por separado o al mismo tiempo.

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

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

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

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos de la presente invención está en el intervalo de desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 15 0,01% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 4,5%, desde aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 4%, desde aproximadamente el 0,04% hasta  
5 aproximadamente el 3,5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 3%, desde aproximadamente el 0,06% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,07% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,08% hasta aproximadamente el 1,5%, desde 20 aproximadamente el 0,09% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,9% p/p, p/v o v/v.

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

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

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos de la presente invención es en el intervalo de  
30 0,0001 - 10 g, de 0,0005 - 9 g, de 0,001 - 8 g, de 0,005 - 7 g, de 0,01 - 6 g, de 0,05 - 5 g, de 0,1 - 4 g, de 0,5 - 4 g o de 1 - 3 g.

Los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el  
35 tratamiento de seres humanos adultos, unas dosis de entre 0,01 y 1.000 mg, de entre 0,5 y 100 mg, de entre 1 y 50 mg al día y de entre 5 y 40 mg al día, son ejemplos de dosis que pueden usarse. Un ejemplo de dosis es de entre 10 y 30 mg al día. La dosis exacta dependerá de la vía de administración, de la forma en la que se administra el compuesto, del sujeto que se va a tratar, del peso corporal del sujeto que se va a tratar y de las preferencias y la experiencia del profesional clínico a cargo.

A continuación se describen algunos ejemplos no limitantes de composiciones farmacéuticas y de métodos para la  
40 preparación de las mismas.

Composiciones farmacéuticas para su administración oral. En algunas realizaciones, la invención proporciona una  
45 composición farmacéutica para su administración oral que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para su administración oral.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida para su administración oral  
50 que contiene: (i) una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de un segundo agente; y (iii) un excipiente farmacéutico para su administración oral. En algunas realizaciones, la composición contiene adicionalmente: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada  
55 para su consumo oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para su administración oral pueden presentarse en formas de formas de dosificación individuales, tales como cápsulas, obleas, o comprimidos, o líquidos o pulverizadores de aerosol que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un principio activo en forma de un polvo o en gránulos, en solución o en suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, en una emulsión de aceite en agua o en una emulsión líquida de agua en aceite. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el portador, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las  
60 composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o con portadores sólidos finamente divididos, o ambos y después, si fuera necesario, moldear el producto en la presentación deseada. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluya libremente, tal como  
65 en polvo o en gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente tal como, pero no se limita a, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un tensioactivo o un agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden

elaborarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverulento humedecido con un diluyente líquido inerte.

Esta invención engloba adicionalmente composiciones y formas de dosificación farmacéuticas anhidras que comprenden un principio activo, dado que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (por ejemplo, un 5%) en la técnica farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con objeto de determinar las características tales como la vida de almacenamiento o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse mediante el uso de ingredientes anhidros o que contengan poca humedad y en unas condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención que contengan lactosa pueden elaborarse anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad durante la elaboración, el envasado y/o el almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse almacenarse de forma que se conserve su naturaleza anhidra. Consecuentemente, las composiciones anhidras pueden envasarse mediante el uso de materiales conocidos por evitar la exposición al agua de forma que puedan ser incluidas en kits recetarios adecuados. Algunos ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, aluminios, plástico o similares precintados herméticamente, recipientes unidos, envases alveolados y envases de tiras.

Un principio activo puede combinarse en una mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El portador puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. En la preparación de las composiciones para una forma de dosificación oral pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como portadores, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, soluciones y elixires) o aerosoles; o en el caso de preparaciones sólidas orales pueden usarse portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de regulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes, en algunas realizaciones sin el empleo de lactosa. Por ejemplo, algunos portadores adecuados incluyen polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos mediante las técnicas acuosas o no acuosas habituales.

Algunos aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones y en las formas de dosificación farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metil celulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos de los mismos.

Algunos ejemplos de agentes de relleno adecuados para su uso en las composiciones y en las formas de dosificación farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, en gránulos o en polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.

Pueden usarse disgregantes en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegren al ser expuestos a un entorno acuoso. Un exceso de disgregante puede producir comprimidos que pueden desintegrarse en el frasco. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca la desintegración y por lo tanto puede alterar la velocidad y el grado de liberación del (los) principio(s) activo(s) desde la forma de dosificación. Por lo tanto, puede usarse una cantidad suficiente del disgregante que no sea ni demasiado poca ni excesiva para que altere perjudicialmente la liberación del (los) principio(s) activo(s) para formar las formas de dosificación de los compuestos dados a conocer en el presente documento. La cantidad de disgregante usada puede variar dependiendo del tipo de formulación y del modo de administración y puede ser fácilmente discernible por los expertos habituales en la materia. Puede usarse desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, o desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante, en la composición farmacéutica. Los disgregantes que pueden usarse para formar las composiciones y las formas de dosificación farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilin potasio, glucolato sódico de almidón, almidón de patata o de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse para formar las composiciones y las formas de dosificación farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral volátil, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, goma de agar, o mezclas de los mismos. Algunos lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide, un aerosol coagulado de sílice sintética, o mezclas de los mismos. Opcionalmente puede añadirse un lubricante, en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

5 Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para su administración oral, el principio activo esencial de las mismas puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, sustancias colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes y/o suspensores, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

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

15 Los tensioactivos que pueden usarse para formar las composiciones y las formas de dosificación farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos y mezclas de los mismos.

20 Esto es, puede emplearse una mezcla de tensioactivos hidrófilos, puede emplearse una mezcla de tensioactivos lipófilos, o puede emplearse una mezcla de al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.

25 Un tensioactivo hidrófilo adecuado puede tener generalmente un valor del HLB de al menos 10, mientras que los tensioactivos hidrófilos adecuados pueden tener generalmente un valor del HLB de, o menor de, aproximadamente 10. Un parámetro empírico usado para la caracterización de la hidrofilia y la hidrofobia relativas de compuestos anfifílicos no iónicos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor de "HLB"). Los tensioactivos con menores valores del HLB son más lipófilos o hidrófobos y tienen una mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con mayores valores del HLB son más hidrófilos y tienen una mayor solubilidad en soluciones acuosas. Como tensioactivos hidrófilos se consideran generalmente aquellos compuestos que tienen un valor del HLB de más de aproximadamente 10, así como los compuestos aniónicos, catiónicos o bipolares para los que la escala de HLB generalmente no es aplicable. De forma análoga, los tensioactivos lipófilos (es decir, hidrófobos) son compuestos que tienen un valor del HLB igual o inferior a aproximadamente 10. Sin embargo, el valor del HLB de un tensioactivo es meramente una guía tosca usada generalmente para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas.

35 Los tensioactivos hidrófilos pueden ser iónicos o no iónicos. Algunos tensioactivos iónicos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, sales de alquilamonio; sales del ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; derivados de glicérido de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de los mismos; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres del ácido tartárico de mono y diglicéridos mono y diacetilados; mono y diglicéridos succinilados; ésteres del ácido cítrico de mono y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

40 Dentro del grupo mencionado anteriormente, algunos tensioactivos iónicos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres del ácido tartárico de mono y diglicéridos mono y diacetilados; mono y diglicéridos succinilados; ésteres del ácido cítrico de mono y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

45 Los tensioactivos iónicos pueden estar en las formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, lactilato de estearoil, monoglicéridos succinilados, ésteres del ácido tartárico mono / diacetilados de mono / diglicéridos, ésteres del ácido cítrico de mono / diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, sulfato de laurilo, sulfato de tetracecilo, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoil carnitinas y sales y mezclas de los mismos.

50 Algunos tensioactivos hidrófilos no iónicos pueden incluir, pero no se limitan a, alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglicósidos; lauril macroglicéridos; polioxialquilen alquil éteres tales como polietilenglicol alquil éteres; polioxialquilen alquil fenoles tales como polietilenglicol alquil fenoles; polioxialquilen alquil fenol ésteres de ácidos grasos tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos de grasos polioxialquilen sorbitano tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitano; productos hidrófilos de la transesterificación de un polioli con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; esteroides de polioxietileno, derivados y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de las mismas; copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitano y

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

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

20 Algunos tensioactivos lipófilos incluyen, únicamente a modo de ejemplo: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos de un alcohol inferior; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitano; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitano; derivados de esteroides y esteroil; derivados de esteroides y esteroil polioxietilados; alquil éteres de polietilenglicol; ésteres de azúcar; ésteres de azúcar; derivados del ácido láctico de mono y diglicéridos; productos hidrófobos de la transesterificación de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; vitaminas liposolubles / derivados de vitaminas; y mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, algunos tensioactivos lipófilos preferidos incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol y mezclas de los mismos, o son los productos hidrófobos de la transesterificación de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.

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

40 Algunos ejemplos de solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutoil, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropil metil celulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; ésteres de polietilenglicoles con un peso molecular medio de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 6000, tales como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofuroil) o metoxilo PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, épsilon-caprolactama, Nalquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ε-caprolactona e isómeros de la misma, δ-valerolactona e isómeros de la misma, β-butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizantes conocidos en la materia, tales como dimetil acetamida, dimetil isorbida, N-metil pirrolidonas, mono-octanoína, monoetil éter de dietilenglicol y agua.

55 También pueden usarse mezclas de solubilizantes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200 - 100, glicofuroil, transcutoil, propilenglicol y dimetil isorbida. Algunos solubilizantes particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofuroil y propilenglicol.

60 La cantidad de solubilizante que puede incluirse no está particularmente limitada. La cantidad de un solubilizante dado puede estar limitada a una cantidad bioaceptable, que puede ser fácilmente determinada por un experto en la materia. En algunas circunstancias puede ser ventajosa la inclusión de cantidades de solubilizantes en un amplio exceso sobre las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para maximizar la concentración del fármaco, eliminándose el exceso de solubilizante antes de proporcionar la composición a un paciente mediante el uso de técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Por lo tanto, si está presente, el solubilizante puede estar en una proporción ponderal del 10%, del 25%, del 50%, del 100% o de hasta aproximadamente el 200% en peso, basado en el peso combinado del fármaco y los demás excipientes. Si se desea, también pueden usarse unas

cantidades muy pequeñas del solubilizante, tales como del 5%, del 2%, del 1% o incluso menos. Normalmente, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 100%, más normalmente desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 25% en peso.

5 La composición puede incluir adicionalmente uno o más aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos aditivos y excipientes incluyen, sin limitación, antiadherentes, agentes antiespumantes, agente tamponantes, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes que lances, moduladores de la viscosidad, tonificantes, saborizantes, colorantes, odorizantes, opacificantes, agentes suspensores, aglutinantes, agentes de relleno, plastificantes, lubricantes y mezclas de los mismos.

10 Además, pueden incorporarse un ácido o una base en la composición para facilitar su procesado, para mejorar la estabilidad o por otras razones. Algunos ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de magnesio y aluminio, diisopropiletamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y similares. También son adecuadas las bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tales como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcansulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluensulfónico, ácido úrico y similares. También pueden usarse sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio.

25 Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tales como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos y similares. Algunos ejemplos pueden incluir, pero no se limita a, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

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

40 Composiciones farmacéuticas para inyecciones. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Los componentes y las cantidades de los agentes en las composiciones son según se describe en el presente documento.

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

50 Las soluciones acuosas en suero salino también se usan convencionalmente para inyección. También puede emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y las adecuadas mezclas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, para el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

60 Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del compuesto de la presente invención en la cantidad necesaria del disolvente con otros diversos ingredientes según se han enumerado anteriormente, seguido de una esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos métodos de preparación deseables son técnicas de secado a vacío y de liofilización, que producen un polvo del principio activo junto con cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada estéril de los mismos.

65 Composiciones farmacéuticas para su administración tópica (por ejemplo, transdérmica). En algunas realizaciones,

la invención proporciona una composición farmacéutica para su administración transdérmica que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para su administración transdérmica.

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

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes sólidos o en fase de gel adecuados, que son compuestos que permiten un aumento en la penetración, o ayudan en la administración, de moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Existen muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración conocidas por los expertos en la técnica de la formulación tópica. Algunos ejemplos de dichos portadores y excipientes incluyen, pero no se limitan a, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y lauril sulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Otro ejemplo de formulación para su uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de un compuesto de la presente invención en unas cantidades controladas, tanto con como sin otro agente.

La elaboración y el uso de los pases transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la materia. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden elaborarse para la administración continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Composiciones farmacéuticas para inhalación. Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables según se ha descrito *supra*. Preferiblemente, las composiciones son administradas por la vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones, preferiblemente en disolventes farmacéuticamente aceptables, pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo de nebulización, o puede conectarse el dispositivo de nebulización a una máscara facial, o una máquina de respiración con una presión positiva intermitente. La solución, la suspensión o las composiciones en polvo pueden administrarse, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministren la formulación de una forma apropiada.

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

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

La cantidad administrada del compuesto dependerá del mamífero que se va a tratar, de la gravedad del trastorno o de la afección, de la velocidad de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto supondría

5 desde aproximadamente 0,05 hasta 7 g/día, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos pueden ser más adecuados unos niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, subdividiendo dichas dosis mayores en varias dosis menores para su administración a lo largo del día.

10 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una dosis individual. Normalmente, dicha administración será mediante una inyección, por ejemplo, una inyección intravenosa, con objeto de introducir rápidamente el agente. Sin embargo, pueden usarse otras vías según sea apropiado. Una dosis individual de un compuesto de la invención también puede usarse para el tratamiento de una afección aguda.

15 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en dosis múltiples. La dosificación puede ser de aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. La dosificación puede ser de aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otra realización se administran conjuntamente un compuesto de la invención y otro agente aproximadamente una vez al día hasta aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y de un agente se continúa durante menos aproximadamente 7 días. En otra realización más, la administración se continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, la dosificación continua se consigue y se mantiene el tiempo que sea necesario.

20 La administración de los agentes de la invención puede continuar el tiempo que sea necesario. En algunas formas de realización, se administra un agente de la invención durante más de 1, de 2, de 3, de 4, de 5, de 6, de 7, de 14 o de 28 días. En algunas realizaciones, se administra un agente de la invención durante menos de 28, de 14, de 7, de 6, de 5, de 4, de 3, de 2 o de 1 día. En algunas realizaciones, se administra un agente de la invención durante de forma crónica sobre una base continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

25 Puede administrarse una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tengan utilidades similares, que incluyen las vías, rectal, bucal, intranasal y tras térmica, mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, por vía oral, tópica o en forma de un inhalador.

30 Las composiciones de la invención también pueden administrarse a través de un dispositivo impregnado o recubierto tal como una endoprótesis, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria. Dicho método de administración puede ayudar, por ejemplo, en la prevención o en la mejora de la reestenosis después de procedimientos tales como una angioplastia con globo. Sin estar ceñidos a ninguna teoría, los compuestos de la invención pueden ralentizar o inhibir la migración y la proliferación de las células musculares lisas en la pared arterial que contribuyen a la reestenosis. Un compuesto de la invención puede administrarse, por ejemplo, mediante una administración local desde la estructura de una endoprótesis, desde una endoprótesis injertada, desde injertos o desde el recubrimiento o la vaina de una endoprótesis. En algunas realizaciones, se mezcla un compuesto de la invención con una matriz. Dicha matriz puede ser una matriz polimérica y puede servir para unir el compuesto a la endoprótesis. Algunas matrices poliméricas adecuadas para dicho uso incluyen, por ejemplo, poliésteres o copoliésteres basados en lactona tales como polilactida, policaprolactonglicólido, poliortoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfazenos, copolímeros de poli(éter-éster) (por ejemplo, PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, poli(etileno-acetato de vinilo), polímeros o copolímeros basados en acrilato (por ejemplo, metilmetacrilato de polihidroxietilo, polivinilpirrolidina), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno y ésteres de celulosa. Algunas matrices adecuadas pueden ser no degradables o puede degradarse con el tiempo liberando el compuesto o los compuestos. Los compuestos de la invención pueden aplicarse en la superficie de la endoprótesis mediante diversos métodos tales como recubrimiento por inmersión / hilado, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión y/o recubrimiento por cepillado. Los compuestos pueden aplicarse en un disolvente y el disolvente puede dejarse evaporar, formando así una capa del compuesto sobre la endoprótesis. Alternativamente, el compuesto puede estar ubicado en el cuerpo de la endoprótesis o en el injerto, por ejemplo, en microcanales o en microporos. Cuando se implanta, el compuesto difundirá fuera del cuerpo de la endoprótesis para entrar en contacto con la pared arterial. Dichas endoprótesis pueden prepararse sumergiendo un endoprótesis elaborada para contener dichos en una solución del compuesto de la invención en un disolvente adecuado, seguido de la evaporación del disolvente. El exceso de fármaco de la superficie de la endoprótesis puede eliminarse mediante un breve lavado adicional con disolvente. En otras realizaciones más, los compuestos de la invención pueden unirse de covalentemente a una endoprótesis o a un injerto. Puede usarse un conector covalente que se degrade *in vivo*, dando lugar a la liberación del compuesto de la invención. Puede usarse cualquier enlace biolábil para dicho propósito, tal como un enlace éster, amida o anhídrido. Los compuestos de la invención pueden administrarse adicionalmente por vía intravascular desde un globo usado durante una angioplastia. También puede llevarse a cabo la administración extravascular de los compuestos a través del pericardio o a través de una aplicación adventicia de las formulaciones de la invención para disminuir la reestenosis.

65 En las siguientes referencias, por ejemplo, se dan a conocer varios dispositivos de endoprótesis que pueden usarse: la patente estadounidense n. ° 5451233; la patente estadounidense n. ° 5040548; la patente estadounidense n. °

5061273; la patente estadounidense n. ° 5496346; la patente estadounidense n. ° 5292331; la patente estadounidense n. ° 5674278; la patente estadounidense n. ° 3657744; la patente estadounidense n. ° 4739762; la patente estadounidense n. ° 5195984; la patente estadounidense n. ° 5292331; la patente estadounidense n. ° 5674278; la patente estadounidense n. ° 5879382; la patente estadounidense n. ° 6344053.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en dosis. En la materia se sabe que debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética de un compuesto, es necesaria la individualización del régimen de dosificación para una terapia óptima. La dosificación de un compuesto de la invención puede averiguarse mediante una experimentación rutinaria a la luz de la actual divulgación.

10 Cuando un compuesto de la invención es administrado en una composición que comprende uno o más agentes y el agente tiene una semivida más corta que el compuesto de la invención, las formas de dosificación unitaria del agente y del compuesto de la invención pueden ajustarse consecuentemente.

15 La composición farmacéutica en cuestión puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para su administración oral en forma de un comprimido, una cápsula, una píldora, un polvo, formulaciones de liberación sostenida, una solución, una suspensión, para su inyección parenteral en forma de una solución, una suspensión o una emulsión estéril, para su administración tópica en forma de un ungüento o de una crema, o para su administración rectal en forma de un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o un excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un principio activo. Además, pueden incluirse otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, coadyuvantes, etc.

20 Algunos ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones del compuesto activo en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente si se desea.

25 La actividad de los compuestos de la presente invención puede ser determinada mediante el siguiente procedimiento, así como mediante los procedimientos descritos en los ejemplos, más abajo. La actividad de la quinasa se evalúa midiendo la incorporación de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-fosfato a partir de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP en un sustrato marcado en una His N-terminal, que es expresado en *E. coli* y se purifica mediante métodos convencionales, en presencia de la quinasa. El ensayo se realiza en una placa de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100,  $\mu$ l) comprende Hepes 25 mM, a pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM,  $\beta$ -glicerolfosfato 5 mM, Na-ortovanadato 100  $\mu$ M, DTT 5 mM, quinasa 5 nM y sustrato 1  $\mu$ M. Los inhibidores se suspenden en DMSO y todas las reacciones, incluyendo los controles, se llevan a cabo a una concentración final de un 1% de DMSO. Las reacciones se inician mediante la adición de ATP 10  $\mu$ M (con 0,5  $\mu$ Ci de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP/pocillo) y se incuban a la temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade un volumen igual de TCA al 25% para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las 50 proteínas precipitadas son atrapadas en placas de filtro B de fibra de vidrio y el exceso marcado con ATP se elimina mediante un lavado mediante el uso de un cosechador Tomtec MACH III. Las placas se dejan secar al aire antes de añadir 30  $\mu$ l/pocillo de Packard Microscint 20 y las placas se cuentan mediante el uso de un Packard TopCount.

30 La invención también proporciona kits. Los kits incluyen un compuesto o compuestos de la presente invención según se describe en el presente documento, en un envase adecuado, y un material escrito que puede incluir instrucciones para su uso, un análisis de los estudios clínicos, una lista de efectos secundarios y similares. Dichos kits también pueden incluir información, tal como referencias de bibliografía científica, materiales del prospecto, resultados de los ensayos clínicos y/o resúmenes de éstos y similares, que indican o establecen las actividades y/o las ventajas de la composición y/o que describen la dosificación, la administración, los efectos secundarios, las interacciones farmacológicas u otra información útil para el cuidador sanitario de la salud. Dicha información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, en estudios mediante el uso de animales de experimentación que implican modelos *in vivo*, y en estudios basados en ensayos clínicos con seres humanos. El kit puede contener adicionalmente otro agente. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente se proporciona como composiciones individuales en recipientes por separado dentro del kit. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan en forma de una única composición dentro de un recipiente del kit. El envase adecuado y los artículos adicionales para su uso (por ejemplo, un vaso medidor para las preparaciones líquidas, una envoltura de aluminio para minimizar la exposición al aire y similares) son conocidos en la materia y pueden ser incluidos en el kit. Los kits descritos en el presente documento pueden ser proporcionados, comercializados y/o promocionados a cuidadores sanitarios, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, farmacéuticos hospitalarios y similares. Los kits también pueden comercializarse, en algunas realizaciones, directamente al consumidor.

## 60 Métodos

65 La divulgación también proporciona métodos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar afecciones patológicas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades asociadas con un mal funcionamiento de uno o más tipos de una quinasa PI3. Una descripción detallada de las condiciones y

los trastornos mediados por la actividad de la quinasa p110 $\delta$  se establecen en Sadu *et al.*, documento WO01/81346.

Los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno inflamatorio, que incluye enfermedades autoinmunes en un mamífero. El método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes sacarina (de tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome opsoclon-mioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), anemia hemolítica autoinmune cáldida, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitíligo y vulvodinia. Otros trastornos incluyen trastornos de resorción ósea y trombosis.

En algunos aspectos, el método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes comprende la administración a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención que inhibe selectivamente la PI3K- $\delta$  y/o la PI3K- $\gamma$  en comparación con todos los demás tipos de quinasas PI3 de tipo I. Dicha inhibición selectiva de la PI3K- $\delta$  y/o de la PI3K- $\gamma$  puede ser ventajosa para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, la inhibición selectiva de la PI3K- $\delta$  puede inhibir las respuestas inflamatorias asociadas con enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria indeseable que incluyen, pero no se limitan a, asma, enfisema, alergia, dermatitis, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso o enfermedad del injerto contra el hospedador. La inhibición selectiva de la PI3K- $\delta$  puede proporcionar adicionalmente una reducción en la respuesta inflamatoria o inmunitaria indeseable sin una reducción concomitante en la capacidad para reducir una infección bacteriana, vírica y/o fúngica. La inhibición selectiva de ambas PI3K- $\delta$  y PI3K- $\gamma$  puede ser ventajosa para la inhibición de la respuesta inflamatoria en el sujeto hasta un grado mayor que el que sería proporcionado por los inhibidores que inhiben selectivamente la PI3K- $\delta$  o la PI3K- $\gamma$  sola. En un aspecto, uno o más de los métodos en cuestión son eficaces para la reducción de la producción de anticuerpos contra antígenos específicos *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o en aproximadamente 1.000 veces o más. En otro aspecto, uno o más de los métodos en cuestión son eficaces para la reducción de la producción de IgG3 y/o IgGM contra antígenos específicos *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o en aproximadamente 1.000 veces o más.

En un aspecto, uno o más de los métodos en cuestión son eficaces para la mejora de los síntomas asociados con artritis reumatoide, incluyendo pero no se limitan a, una reducción en el edema de las articulaciones, una reducción en los niveles séricos de anti-colágeno y/o una reducción en la patología articular tal como la resorción ósea, el daño al cartílago, el pannus y/o la inflamación. En otro aspecto, los métodos en cuestión son eficaces en la reducción de la inflamación del tobillo en al menos aproximadamente el 2%, el 5%, el 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 50%, el 60%, o entre aproximadamente el 75% y el 90%. En otro aspecto, los métodos en cuestión son eficaces en la reducción de la inflamación en la rodilla en al menos aproximadamente el 2%, el 5%, el 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 50%, el 60%, o entre aproximadamente el 75% y el 90% o más. En otro aspecto más, los métodos en cuestión son eficaces en la reducción de los niveles séricos de anti-colágeno de tipo II en al menos aproximadamente el 10%, el 12%, el 15%, el 20%, el 24%, el 25%, el 30%, el 35%, el 50%, el 60%, el 75%, el 80%, el 86%, el 87%, o en aproximadamente el 90% o más. En otro aspecto, los métodos en cuestión son eficaces en la reducción de la puntuación de histopatología del tobillo en aproximadamente el 5%, el 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 75%, el 80%, el 90% o más. En otro aspecto más, los métodos en cuestión son eficaces en la reducción de la puntuación de histopatología de la rodilla en aproximadamente el 5%, el 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 75%, el 80%, el 90% o más.

En otros aspectos, la presente divulgación proporciona métodos para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades respiratorias que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que afectan a los lóbulos del pulmón, la cavidad pleural, los bronquios, la tráquea, el tracto respiratorio superior o los nervios y los músculos respiratorios. Por ejemplo, se proporcionan métodos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término de paraguas para un grupo de enfermedades del tracto respiratorio que están caracterizadas por una obstrucción o una limitación al flujo de aire. Algunas afecciones incluidas en este término de paraguas son: bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia.

En otro aspecto, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento del asma.

También, los compuestos o las composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la endotoxemia y de la septicemia. En un aspecto, los compuestos o las composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento se usan para el tratamiento de la artritis reumatoide (R<sup>A</sup>). En otro aspecto más, los compuestos o las composiciones farmacéuticas según se describe en el presente documento se usan para el tratamiento de la dermatitis de contacto o atópica. La dermatitis de contacto incluye la dermatitis irritante, la dermatitis fototóxica, la dermatitis alérgica, la dermatitis fotoalérgica, la urticaria de contacto, la dermatitis sistémica de tipo contacto y similares. La dermatitis irritante puede aparecer cuando se usan demasiadas sustancias sobre la piel o cuando la piel es sensible a ciertas sustancias. La dermatitis atópica, a veces denominada eccema, es un tipo de dermatitis, una enfermedad de la piel atópica.

La divulgación también se refiere a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o de una sal, un éster, un profármaco, un solvato, un hidrato o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, dicho método se refiere al tratamiento de cánceres tales como leucemia mieloide aguda, de timo, de cerebro, de pulmón, espinocelular, de piel, de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad oral y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, de páncreas, de vejiga, de mama, cervical, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, de esófago, de testículo, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), la reestenosis o de próstata (por ejemplo, la hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La divulgación también se refiere a un método para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o de una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, dicho método es para el tratamiento de una enfermedad elegida de entre el grupo que consiste en una angiogénesis tumoral, una enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, de páncreas, de próstata, de colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden ser tratados con los compuestos de la presente invención, o con una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado de dichos compuestos farmacéuticamente aceptable, según los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes que han sido diagnosticados de psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; BPH; cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en el tejido de una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloideos, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo tumores epiteliales ováricos tales como un adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal; cáncer de útero; cáncer de cérvix, tal como un adenocarcinoma en el epitelio de la cérvix, incluyendo carcinoma espinocelular y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata elegido de entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer de páncreas, tal como un carcinoma epitelioide en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como un carcinoma de células de transición en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células de transición), tumores en las células uroteliales que revisten la vejiga células, carcinomas espinocelulares, adenocarcinomas y cánceres microcíticos; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple (MM) y síndrome mielodisplásico (MDS); cáncer de hueso; cáncer de pulmón tal como un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), que se divide en carcinomas espinocelulares, adenocarcinomas y carcinomas macrocíticos no diferenciados y cáncer de pulmón microcítico; cáncer de piel tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma espinocelular y queratosis actínica, que es una afección de la piel que a menudo evolucionado un carcinoma espinocelular; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (del ojo); cáncer de hígado primario (un cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA tal como linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma inmunoblástico y linfoma microcítico de linfocitos B hendidos; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus que incluyen el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis C (HCV) y el carcinoma hepatocelular; leucemia / linfoma por el virus linfótrofo humano de tipo 1 (HTLV-1) y de linfocitos T adultos; y virus del papiloma humano (HPV) y cáncer cervical; cáncer el sistema nervioso central (SNC) tales como un tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (PNS) tales como neurinomas del acústico y tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor maligno mixto de Müllerian; cánceres de la cavidad oral y orofaríngeos tales como, cáncer de hipofaringe, cáncer de laringe, cáncer de nasofaringe y cáncer de orofaringe; cáncer de estómago tales como linfomas, tumores estromales gástricos y tumores carcinoides; cáncer de testículo tales como tumores de las células reproductoras (GCT), que incluyen

seminomas y no seminomas y tumores estromales gonadales, que incluyen tumores de las células de Leydig y tumores de las células de Sertoli; cáncer de timo tales como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas carcinoides no Hodgkin o tumores carcinoides; cáncer rectal; y cáncer de colon.

5 La divulgación también se refiere a un método para tratar la diabetes en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o de una sal, éster, un profármaco, un solvato, un hidrato o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable.

10 Además, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse para el tratamiento del acné.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la arteriosclerosis, incluyendo la aterosclerosis. La arteriosclerosis es un término general que describe cualquier endurecimiento de las arterias medias o grandes. La aterosclerosis es un endurecimiento de una arteria debido específicamente a una placa de ateroma.

15 Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad renal autoinmune primaria o secundaria caracterizada por una inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomática o presentarse con hematuria y/o proteinuria. Existen muchos tipos reconocidos, divididos en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infecciosas (patógenos bacterianos, víricos o parásitos), autoinmunes o paraneoplásicas.

20 Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes sacarina (de tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso, miastenia gravis, síndrome opsoclon-mioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, artrosis, uveorretinitis, pénfigo, periartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune cálida, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, omfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

25 La divulgación también se refiere a un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o de una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunos ejemplos de afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, reestenosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva carotídea.

30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona método para alterar la función de un leucocito o alterar la función de un osteoclasto. El método incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una cantidad alteradora de la función de un compuesto de la invención.

35 En otro aspecto de la presente divulgación, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad oftálmica mediante la administración de uno o más de los compuestos o las composiciones farmacéuticas en cuestión en el ojo de un sujeto.

40 Se proporcionan además métodos para administrar los compuestos de la presente invención a través de una gota ocular, una inyección intraocular, una inyección intravítrea, tópicamente o mediante el uso de un dispositivo de elución del fármaco, una microcápsula, un implante o un dispositivo microfluido. En algunos casos, los compuestos de la presente invención son administrados con un portador o un excipiente que aumenta la penetración intraocular del compuesto, tal como en forma de una emulsión de aceite y agua con partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado por una película interfacial.

45 En algunos casos, las partículas coloidales incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado de polioxietileno de aceite de ricino, un éster de sorbitano o un estearato de polioxilo. En algunos casos, el agente catiónico es una alquilamina, una alquilamina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un aminoalcohol, una sal de biguanidina, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es una sal de biguanidina tal como clorhexidina, poliaminopropil biguanidina, fenformina, alquilbiguanidina, o una mezcla de las mismas. En algunos casos, el compuesto de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, un haluro de lauralconio,

cetrimida, un haluro de hexadeciltrimetilamonio, un haluro de tetradeciltrimetilamonio, un haluro de dodeciltrimetilamonio, un haluro de cetrimonio, un haluro de benzetonio, un haluro de behenalconio, un haluro de cetalconio, un haluro de cetetildimonio, un haluro de cetilpiridinio, un haluro de benzododecinio, un haluro de cloralil metenamina, un haluro de miristilalconio, un haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de benzetenio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fase oleosa es aceite mineral y aceite mineral volátil, triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de coco; aceites hidrogenados que comprenden aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado o aceite de soja hidrogenado; derivados de polioxietileno de aceite de ricino hidrogenado que comprenden poluoxil-40 aceite de ricino hidrogenado, polioxil-60 aceite de ricino hidrogenado o poli-oxil-100 aceite de ricino hidrogenado.

La divulgación también proporciona métodos para la modulación de la actividad de una quinasa poniendo en contacto una quinasa con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad de la quinasa. La modulación puede ser una inhibición o una activación de la actividad de la quinasa. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa poniendo en contacto una quinasa con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa en dicha solución. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa en dicha célula. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa en dicho tejido. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa en dicho organismo. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa en dicho animal. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa en dicho mamífero. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa en dicho ser humano. En algunos aspectos, el % de actividad de la quinasa después de poner en contacto una quinasa con un compuesto de la invención es menor del 1, del 5, del 10, del 20, del 30, del 40, del 50, del 60, del 70, del 80 90, del 95, o del 99% de la actividad de la quinasa en ausencia de dicha etapa de contacto.

En algunas realizaciones, la quinasa es una quinasa de lípidos o una quinasa de proteínas. En algunas realizaciones, la quinasa se elige de entre el grupo que consiste en quinasa PI3 incluyendo las diferentes isoformas, tales como quinasa PI3  $\alpha$ , quinasa PI3  $\beta$ , quinasa PI3  $\gamma$ , quinasa PI3  $\delta$ ; DNA-PK; mTor; Abl, VEGFR, receptor B4 de efrinas (EphB4); receptor TEK de quinasa de tirosina (TIE2); quinasa de tirosina 3 relacionada con FMS (FLT-3); receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); KIT; receptor de insulina (IR) e IGFR.

La divulgación también proporciona métodos para la modulación de la actividad de la quinasa PI3 poniendo en contacto una quinasa PI3 con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad de la quinasa PI3. La modulación puede ser una inhibición o una activación de la actividad de la quinasa PI3. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa PI3 poniendo en contacto una quinasa PI3 con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa PI3. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa PI3. Dicha inhibición puede tener lugar en disolución, en una célula que expresa una o más quinasas PI3, en un tejido que comprende una célula que expresa una o más quinasas PI3, o en un organismo que expresa una o más quinasas PI3. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para la inhibición de la actividad de la quinasa PI3 en un animal (incluyendo un mamífero, tal como los seres humanos) poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la quinasa PI3 en dicho animal.

#### **Tratamiento de combinación**

La presente divulgación también proporciona métodos para terapias de combinación en las que se usa un agente conocido por modular otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso conjuntos solapantes de enzimas objetivo junto con un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster, un profármaco, un solvato, un hidrato o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, dicha terapia incluye, pero no se limita a, la combinación del compuesto en cuestión con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y un tratamiento de radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

En un aspecto, los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentar una eficacia sinérgica o aditiva cuando se administran junto con agentes que inhiben la producción o la actividad de la IgE. Dicha combinación puede reducir el efecto indeseado de un elevado nivel de IgE asociado al uso de uno o más inhibidores de la PI3K $\delta$ , si se produjera dicho efecto. Esto puede ser particularmente útil en el tratamiento de trastornos autoinmunes e inflamatorios (AIID) tales como la artritis reumatoide. Adicionalmente, la administración de los inhibidores de la PI3K $\delta$  o de la PI3K $\delta/\gamma$  de la presente invención junto con inhibidores de la mTOR también puede mostrar sinergia a través de un aumento en la inhibición de la ruta de la PI3K.

En un aspecto aparte pero relacionado, la presente invención proporciona un tratamiento de combinación de una enfermedad asociada con la PI3K $\delta$  que comprende la administración de un inhibidor de la PI3K $\delta$  y de un agente que inhibe la producción o la actividad de la IgE. Otros ejemplos de inhibidores de la PI3K $\delta$  son aplicables y se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n. ° 6.800.620. Dicho tratamiento de combinación es particularmente útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (AIID) incluyendo, pero no se limitan a, la artritis reumatoide.

Los agentes que inhiben la producción de la IgE son conocidos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, uno o más de TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos), inhibidores de la TORC1, inhibidores de la TORC2 y cualquier otro compuesto que inhiba la mTORC1 y la mTORC2. Los agentes que inhiben la actividad de la IgE incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE tales como, por ejemplo, Omalizumab y TNX-901.

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

Los compuestos de la invención pueden formularse o administrarse junto con otros agentes que actúan para aliviar los síntomas de afecciones inflamatorias tales como encefalomiелitis, asma y las demás enfermedades descritas en el presente documento. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Los corticosteroides se usan para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. El fármaco prescrito más habitualmente de este tipo es la prednisona. La cloroquina (Aralen) o la hidroxiclороquina (Plaquenil) también pueden ser muy útiles en algunos individuos con lupus. Lo más a menudo se prescriben para los síntomas cutáneos y articulares del lupus. La azatioprina (Imuran) y la ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, por ejemplo, el metotrexato y la ciclosporina se usan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se emplean para impedir que la sangre coagule rápidamente. Varían desde el ácido acetilsalicílico a una dosis muy baja, que impide la agregación de las plaquetas, hasta la heparina / cumadina.

En otro aspecto, esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster, un profármaco, un solvato, un hidrato o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable, junto con una cantidad de un agente antineoplásico (por ejemplo, un agente quimioterapéutico). Actualmente se conocen muchos quimioterapéuticos en la materia y pueden ser usados junto con los compuestos de la invención.

En algunas realizaciones, el quimioterapéutico se elige de entre el grupo que consiste en inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. Algunos ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec (Imatinib Mesilato), Velcade (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa (gefitinib) y adriamicina, así como una serie de agentes quimioterapéuticos. Algunos ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosfaoramida y trimetilolmelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato del óxido de mecloretamina, melfalano, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliceamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, rubicina, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina,

tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido frolinico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquna; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucida; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.R™; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazona; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhona-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables. También están incluidos como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados los agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre los tumores tales como antiestrógenos, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserrelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). Cuando se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención puede usarse junto con los fármacos antineoplásicos prescritos habitualmente tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere® y Velcade®.

Esta divulgación también se refiere a un método para el uso de los compuestos o de la composición farmacéutica junto con terapia de radiación para la inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para la administración de la terapia de radiación son conocidas en la materia, y estas técnicas pueden ser usadas en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede ser determinada según se describe en el presente documento.

La terapia de radiación puede ser administrada a través de uno de los diversos métodos, o una combinación de los métodos, incluyendo, sin limitación, terapia con haz externo, terapia de radiación interna, radiación con implantes, radiocirugía estereotáctica, terapia de radiación sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", según se usa en el presente documento, se refiere a una terapia de radiación administrada mediante un material radioactivo confinado espacialmente insertado en el cuerpo, en o cerca de un tumor o de otro sitio de tejido proliferativo patológico. El término pretende incluir sin limitación la exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125 Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 y los isótopos radioactivos del Lu). Algunas fuentes de radiación adecuadas para su uso como un acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de un ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131 Yb-169, Ir-192 en forma de una fuente sólida, I-125 en forma de una fuente sólida, u otros radionúclidos que emitan fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos.

El material radioactivo también puede ser un fluido elaborado a partir de cualquier solución de radionúclido(s), por ejemplo, una solución de I-125 o de I-131, o puede producirse un fluido radioactivo mediante el uso de una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el (los) radionúclido(s) puede(n) estar incluido(s) en un gel o en microesferas radioactivas.

Sin estar limitados por ninguna teoría, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de destruir y/o de inhibir el crecimiento de dichas células. Consecuentemente, esta invención se refiere adicionalmente a un método para la sensibilización de las células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención o de una sal, un éster, un profármaco, un solvato, un hidrato o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable, cantidad que es eficaz en la sensibilización de las células anormales frente el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, de la sal o del solvato en este método puede ser determinada de acuerdo con los medios para la determinación de las cantidades eficaces de dichos compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse junto con una cantidad de una o más sustancias elegidas de entre agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Los agentes antiangiogénicos, tales como los inhibidores de la MMP-2 (metaloproteínasa de la matriz 2), los inhibidores de la MMP-9 (metaloproteínasa de la matriz 9) y los inhibidores de la COX-11 (ciclooxigenasa 11), pueden usarse junto con un compuesto de la presente invención y a las composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento. Algunos ejemplos de inhibidores útiles de la COX-II incluyen CELEBREX™

(alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Algunos ejemplos de inhibidores útiles de las metaloproteinasas de la matriz se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996) en el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), en la Solicitud de Patente Europea n.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), en la Solicitud de Patente Europea n.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999) en el documento  
 5 WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998) en el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998) en el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998) en el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998) en el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998) en el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), en la publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), en la publicación de patente europea 931, 788 (publicada el 28 de julio de 1999) en el documento WO  
 10 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990) en el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999) en el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999) en el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), en la solicitud internacional PCT n.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), en la Solicitud de Patente Europea n.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), en la Solicitud de Patente de Gran Bretaña n.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), en la Solicitud de Provisional de EE.UU. n.º  
 15 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), en la Patente de EE.UU. 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), en la Patente de EE.UU. 5.861.510 (concedida el 19 de enero de 1999) y en la publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores preferidos de la MMP-2 y de la MMP-9 son aquellos que tengan poca o ninguna actividad en la inhibición de la MMP-1. Son más preferidos aquellos que inhiban selectivamente la MMP-2 y/o la AMP-9 con respecto a las demás metaloproteinasas de la matriz (es decir, la MAP-1, la MMP-3, la MMP-4, la MMP-5, la MMP-6, la MMP-7, la MMP-8, la MMP-10, la MMP-11, la MMP-12 y la MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de las MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

La divulgación también se refiere a un método y a una composición farmacéutica para el tratamiento de una  
 25 enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster, un profármaco, un solvato, un hidrato o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable, o a un derivado marcado isotópicamente de los mismos, y a una cantidad de uno o más agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Algunos ejemplos de aplicaciones para su uso en enfermedades cardiovasculares son agentes antitrombóticos, por  
 30 ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptoquinasa, uroquinasa, activador del plasminógeno tisular (TPA) y complejo activador de plasminógeno-estreptoquinasa anisolidado (APSAC), agentes antiagregantes plaquetares, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidrogel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y  
 35 agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleucinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneres del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra los factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que puedan modular el tono y la función vasales, la arteriosclerosis y la respuesta curativa del vaso o del órgano lesionado después de la intervención. También pueden incluirse antiviricos en las combinaciones con los recubrimientos comprendidos por la invención. Además, puede usarse un recubrimiento para  
 40 efectuar la administración terapéutica focalizada en la pared de un vaso. Mediante la incorporación del agente activo en un polímero hinchable, el agente activo será liberado tras el hinchamiento del polímero.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser formulados o administrados junto con barreras  
 45 tisulares líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Algunos ejemplos de barreras tisulares incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, poliglucanos, seprafilin, interceed y ácido hialurónico.

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

Otros ejemplos de agentes terapéuticos útiles para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, los  
 65 agentes según se han descrito anteriormente, terapia de radiación, antagonistas hormonales, hormonas y sus

factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotropa; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y de las acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucemiantes orales y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan a la calcificación y al recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas hidrosolubles, complejo vitamínico B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico; agentes anticolinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o en los ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y agonistas y antagonistas del receptor adrenérgico; y agonistas y antagonistas del receptor de la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

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

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

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome de intestino irritable, agentes usados en la diarrea, agentes usados en el estreñimiento, agentes usados en la enfermedad inflamatoria del intestino, agentes usados en la enfermedad biliar, agentes usados en la enfermedad pancreática. Algunos agentes terapéuticos usados para el tratamiento de infecciones protozoarias, fármacos usados para el tratamiento de malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniosis, y/o fármacos usados en la quimioterapia de la helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol quinolonas y agentes para las infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos  $\beta$ -betalactámicos, un agente que comprende un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la terapia de la tuberculosis, enfermedad por el complejo de mycobacterium avium y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivíricos incluyendo agentes no retrovíricos y agentes antirretrovíricos.

Algunos ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto en cuestión incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos antirreceptor de la quinasa de tirosina (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti CD20 (rituximab tositumomab) y otros tales como anticuerpos alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Además, los métodos de este documento contemplan los agentes terapéuticos usados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes. Además, agentes terapéuticos que actúan en la sangre y en los órganos hematopoyéticos, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, anticoagulantes, trombolíticos y fármacos antiagregantes plaquetarios.

Algunos agentes terapéuticos adicionales que pueden combinarse con un compuesto en cuestión pueden encontrarse en Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", décima edición, editada por Hardman, Limbird y Gilman o la Physician's Desk Reference.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser usados junto con los agentes dados a conocer en el presente documento o con otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se va a tratar. Así, en algunas realizaciones los compuestos de la invención se administrarán conjuntamente con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en una terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser administrados con un segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación individuales y la administración por separado. Esto es, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse conjuntamente en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse simultáneamente, donde ambos de los agentes están presentes en formulaciones individuales. En otra alternativa,

un compuesto de la presente invención puede ser administrado justo después de cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración individual puede administrarse un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente con unos pocos minutos o unas pocas horas de diferencia, o con unos pocos días de diferencia.

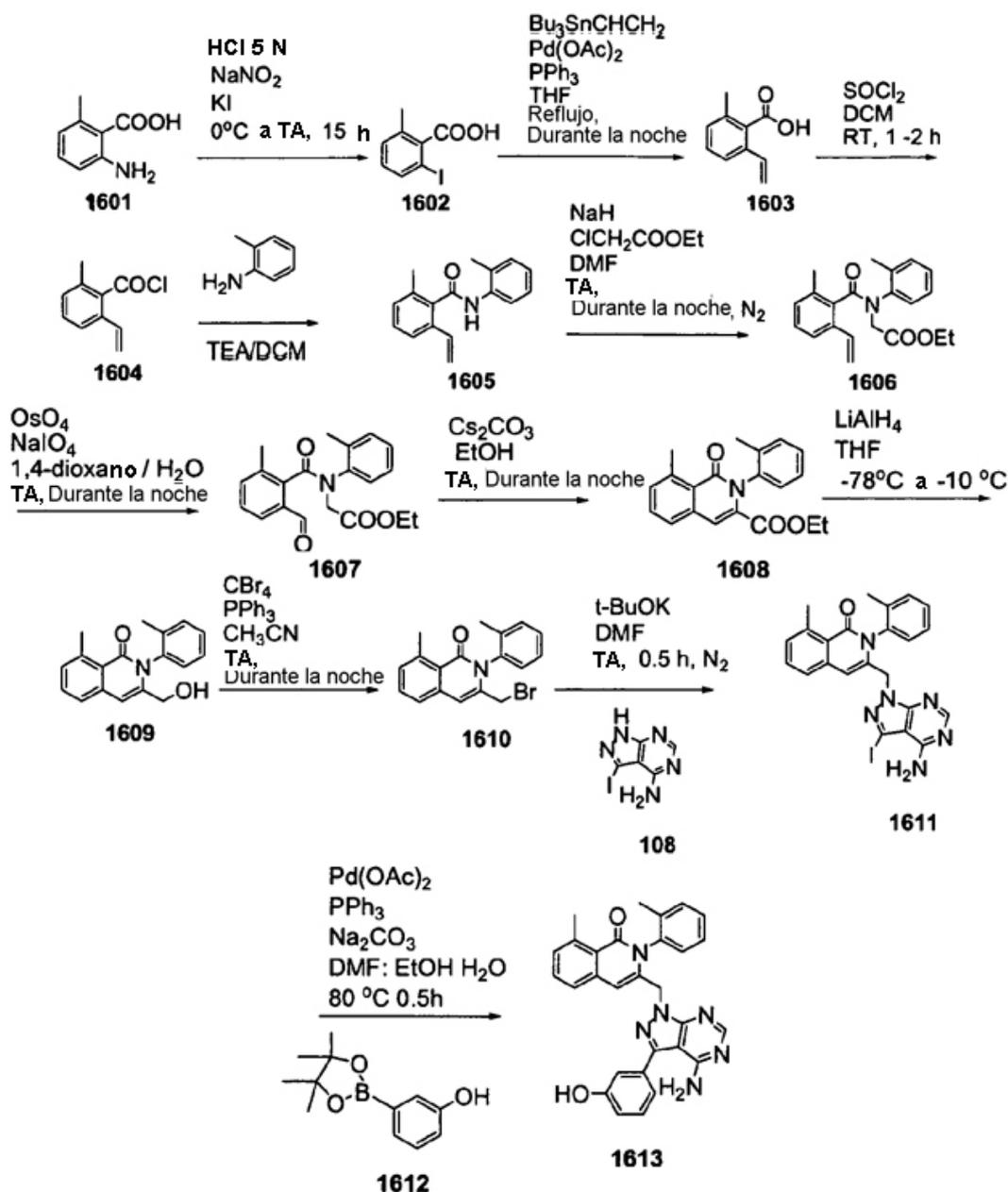
5 Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos de preparación de dichos compuestos. Debe apreciarse que el ámbito de la presente invención no está limitado en modo alguno por el ámbito de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, una molécula con un único centro quiral, salvo que se indique de otro modo, existe en forma de una mezcla racémica. Aquellas moléculas que tengan dos o más centros quirales, salvo que se indique de otro modo, existen en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros / diastereómeros individuales pueden obtenerse mediante los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

### 15 Ejemplos

Los compuestos preparados en los ejemplos 6 y 7 son según la invención.

**Ejemplo 1: síntesis de 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-otolilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 1613) (método A).**

20 Esquema 12. Síntesis de 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-otolilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 1613).



Una solución de ácido de 2-amino-6-metilbenzoico (1601) (106,5 g, 705 mmol) en H<sub>2</sub>O (200 ml) se enfrió hasta 0 - 5°C, se añadió lentamente HCl concentrado (250 ml). La solución se agitó durante 15 min a 0 - 5°C. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (58,4 g, 6,85 mol) en H<sub>2</sub>O (120 ml) a 0 - 5°C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Entonces a la solución anterior se añadió a una solución de KI (351 g, 2,11 mol) en H<sub>2</sub>O (200 ml), y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 16 h. La solución se vertió en agua enfriada con hielo (2.000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1.000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaOH acuoso (al 15%, 3 x 200 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH = 1, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1.000 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, el ácido 2-yodo-6-metilbenzoico (1602) (145 g, 79% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. A una mezcla agitada de ácido 2-yodo-6-metilbenzoico (1602) (105 g, 400 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (27 g, 120 mmol) y PPh<sub>3</sub> (63 g 240 mol) en THF (1.000 ml) a la TA, se añadió tributil(vinil) estaño (152 g, 480 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g), y después se concentró a vacío. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (1.000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1.000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaOH acuoso (15%, 5 x 200 ml). La capa acuosa combinada se acidificó hasta pH = 1, se extrajo con acetato de etilo (3 x 1.000 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, el ácido 2-metil-6-vinilbenzoico (1603) (61 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Una mezcla de ácido 2-metil-6-vinilbenzoico (1603) (56 g, 350 mmol) y cloruro de tionilo (208 g, 1750 mmol) en

tolueno (400 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, el cloruro de 2-metil-6-vinilbenzoílo (1604) (63 g, 95% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

5 Una mezcla de o-toluidina (45 g, 420 mmol) y trietilamina (71 g, 70 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml) se agitó durante 10 min a la TA. A esta mezcla se añadió cloruro de 2-metil-6-vinilbenzoílo (1604) (63 g, 35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min. La solución se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en IPE (isopropil éter) (300 ml), se agitó a reflujo durante 30 min, y después se enfrió hasta 0 - 5°C. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, la 2-metil-N-o-tolil-6-vinilbenzamida (1605) (81 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

15 A una solución de 2-metil-N-o-tolil-6-vinilbenzamida (1605) (80 g, 320 mmol) en DMF (250 ml) a la TA, se añadió lentamente NaH (al 60% en aceite mineral, 25,6 g, 640 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min. A esta mezcla, se añadió cloroacetato de etilo (78 g, 640 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 2 h. La solución se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió en MeOH (160 ml), se agitó a reflujo durante 10 min, y después se enfrió hasta 0 - 5°C. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, el 2-(2-metil-N-o-tolil-6-vinilbenzamido) acetato de etilo (1606) (67 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

25 A una mezcla agitada de 2-(2-metil-N-o-tolil-6-vinilbenzamido) acetato de etilo (1606) (67 g, 200 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) a la TA, se añadió tetraóxido de osmio (20 mg) y se agitó a la TA durante 30 min. A esta mezcla se añadió peryodato de sodio (86 g, 400 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice (10 g), el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, el 2-(2-formil-6-metil-N-o-tolil-benzamido) acetato de etilo (1607) (38 g, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

30 A una solución agitada de 2-(2-formil-6-metil-N-o-tolilbenzamido) acetato de etilo (1607) (38 g, 112 mmol) en EtOH (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la TA, se añadió carbonato de cesio (22 g, 112 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se rellenó de nuevo con argón tres veces y después se agitó a 50°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g), y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió en IPE (120 ml), se calentó a reflujo durante 10 min, y después se enfrió hasta 0 - 5°C. El precipitado se recogió mediante 30 filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, el 8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (1608) (28 g, 77% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

40 A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (8.28 g, 218 mol) en THF anhidro (500 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente 8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (1608) (28 g, 87 mmol) durante un periodo de tiempo de 10 min. La mezcla resultante se dejó calentar hasta -30°C, se agitó durante 30 min y la TLC mostró que se había completado la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió lentamente agua (50 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g) y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió en acetato de etilo (30 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, la 3-(hidroximetil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1609) (22 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

55 Se añadió lentamente  $\text{PBr}_3$  (25,6 g, 95 mmol) a una solución agitada de DMF (11,5 g, 158 mol) en acetonitrilo (200 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió lentamente 3-(hidroximetil)-8-metil-2-otolilisoquinolin-1(2H)-ona (1609) (22 g, 78,8 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA y se agitó durante 30 min. Se añadió lentamente una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió en IPE (50 ml) y después se agitó durante 10 min. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, la 3-(bromometil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1610) (21 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

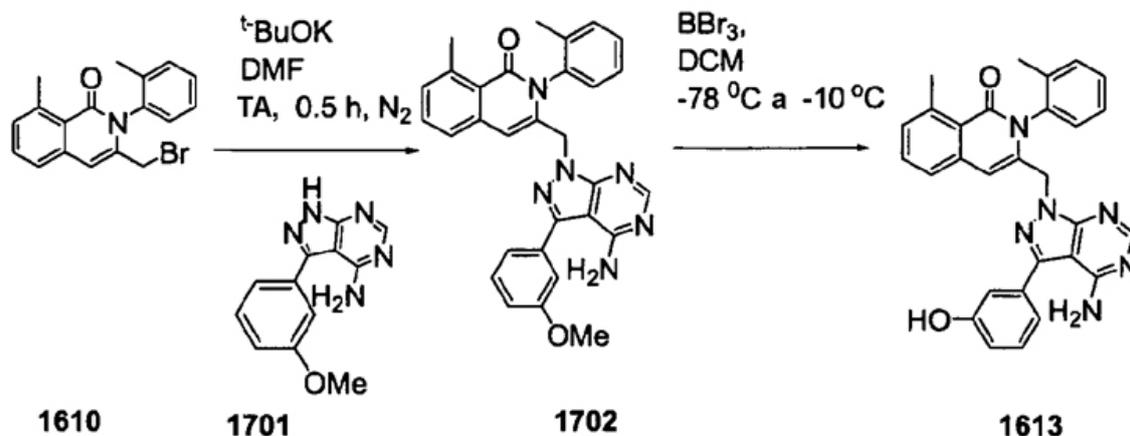
65 Se disolvieron 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (108) (10,8 g, 41,4 mmol) y terc-butóxido de potasio (4,4 g, 40 mmol) en DMF anhidra (150 ml) y se agitó a la TA durante 30 min. Se añadió 3-(bromometil)-8-metil-2-otolilisoquinolin-1(2H)-ona (1610) (13,7 g, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min, se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se

lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 100 ml a vacío, el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el primer lote del producto deseado, la 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1611) (12 g, 60% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 - 20% de MeOH / DCM) para proporcionar el segundo lote del producto deseado, la 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)- 8-metil-2-o-toliliso-quinolin-1(2H)-ona (1611) (6 g, 30% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Se disolvieron 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1611) (13 g, 24,9 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol (1612) (6,6 g, 30 mmol) en DMF-EtOH-H<sub>2</sub>O (120 ml, 40 ml, 40 ml). Se añadieron secuencialmente Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,684 g, 7,5 mmol), PPh<sub>3</sub> (3,935 g 15 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,25 g 125 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se relleno de nuevo con argón tres veces y después se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 - 20% de MeOH / DCM) para proporcionar el producto (1613, el compuesto 13 de la tabla 4) (9 g, 76% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Después el producto anterior se suspendió en EtOH (100 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA, y el sólido se recogió mediante filtración. Después se suspendió el sólido en EA (100 ml) y se agitó durante una noche. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, la 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1613) (8,4 g, 69% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 2: síntesis de 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-otolilisoquinolin- 1(2H)-ona (compuesto 1613) (método B).**

Esquema 13. Se describe la síntesis de 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 1613) a través del método B.

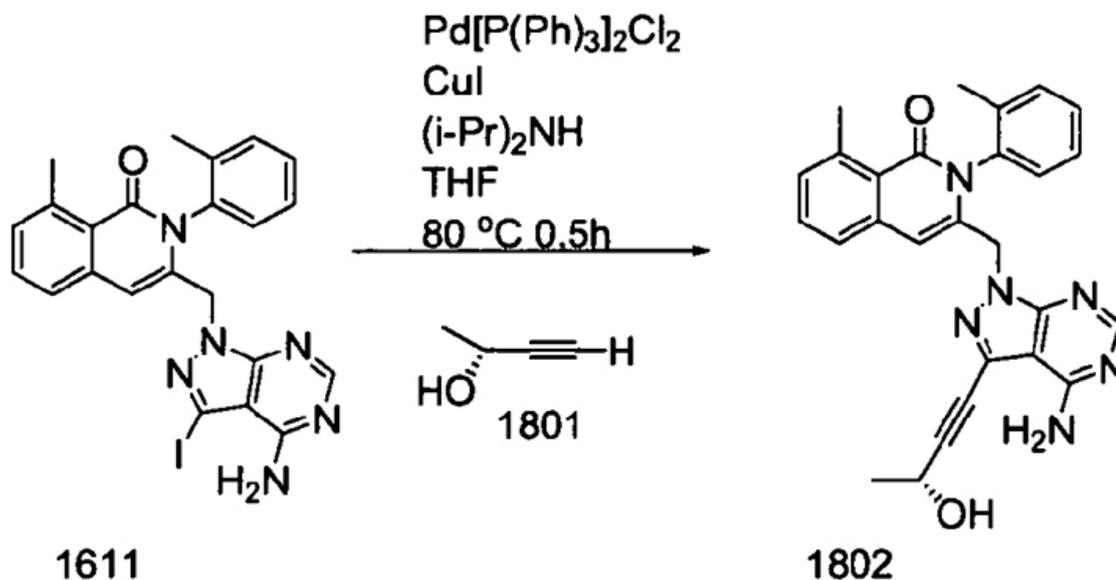


Se disolvieron 3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1701) (964 mg, 4 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,44 g, 4 mmol) en DMF anhidra (150 ml) y se agitaron a la TA durante 30 min. Se añadió 3-(bromometil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1610) (1,37 g, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min, se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 - 20% de MeOH / DCM) para proporcionar el producto deseado, la 3-((4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1702) (1,4 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 3-((4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1702) (100 mg, 0,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió BBr<sub>3</sub> (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 h. La mezcla se dejó calentar hasta la TA, se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (10 - 50% de MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto deseado, la 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1613) (87 mg, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 3: síntesis de (R)-3-((4-amino-3-(3-hidroxibut-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-otolilisoquinolin- 1(2H)-ona (compuesto 1802).**

Esquema 14. Se describe la síntesis de (R)-3-((4-amino-3-(3-hidroxi-1-but-1-inoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 1802).



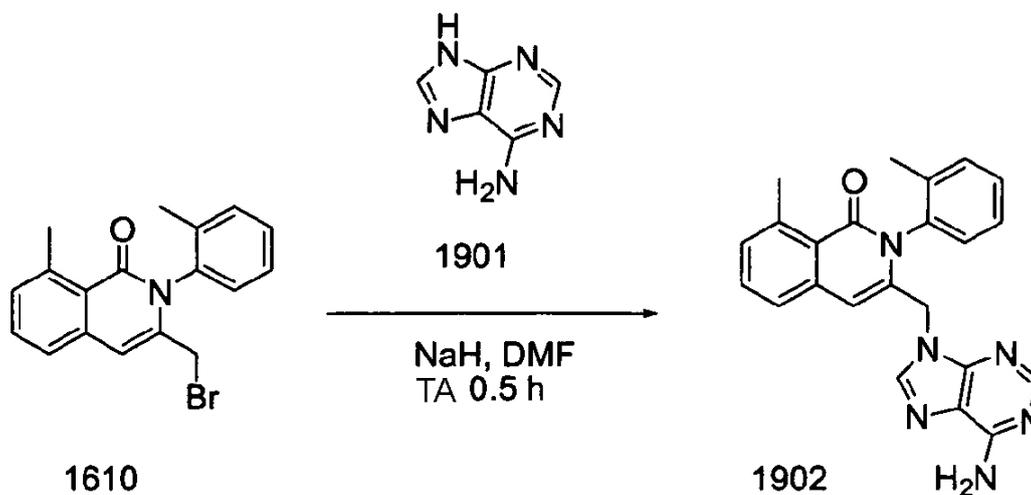
5

Se disolvieron 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1611) (522 mg, 1 mmol) y (R)-but-3-in-2-ol (84 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (40 ml). La mezcla se desgasificó y se relleno de nuevo con nitrógeno tres veces. Se añadieron secuencialmente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,1 mmol), CuI (47 mg 0,25 mmol) y (i-Pr)<sub>2</sub>NH (505 mg, 5 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se relleno de nuevo con argón tres veces y después se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 - 20% de MeOH / DCM) para proporcionar el producto, la 3 (R)-3-((4-amino-3-(3-hidroxi-1-but-1-inoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1802 el compuesto 37 de la tabla 4) (324 mg, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

15

**Ejemplo 4: síntesis de 3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 1902).**

Esquema 15. Se describe la síntesis de 3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 1902).



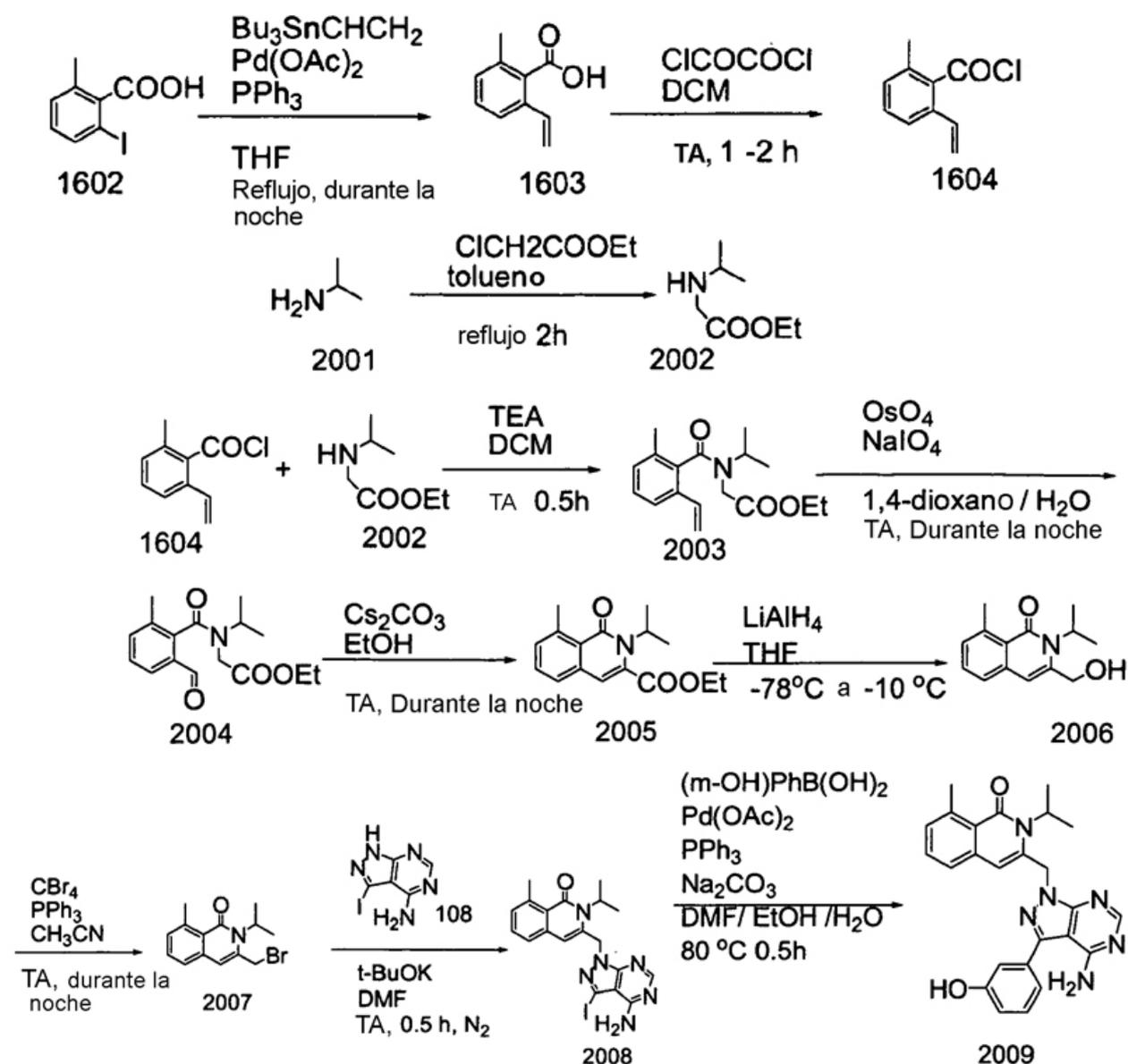
Se disolvió 9H-purin-6-amina (1901) (540 mg, 4,0 mmol) en DMF anhidra (20 ml). Se añadió NaH (al 60% en aceite

25

mineral, 160 mg, 4,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min. Se añadió 3-(bromometil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1610) (1,37 g, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 30 min, se vertió en agua helada (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 - 20% de MeOH / DCM) para proporcionar el producto deseado, la 3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (1902) (1,1 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 5: síntesis de 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 2013).**

Esquema 16. Se describe la síntesis de 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 2010).



A una mezcla agitada de ácido 2-yodo-6-metilbenzoico (1602) (105 g, 400 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (27 g, 120 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (63 g 240 mol) en THF (1.000 ml) a la TA, se añadió tributil(vinil) estaño (152 g, 480 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g) y después se concentró a vacío. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (1.000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1.000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con  $\text{NaOH}$  acuoso (15%, 5 x 200 ml). La capa acuosa combinada se acidificó hasta  $\text{pH} = 1$ , se extrajo con acetato de etilo (3 x 1.000 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, el ácido 2-

metil-6-vinilbenzoico (1603) (61 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Una mezcla de ácido 2-metil-6-vinilbenzoico (1603) (56 g, 350 mmol) y cloruro de tionilo (208 g, 1.750 mmol) en tolueno (400 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, cloruro de 2-metil-6-vinilbenzoilo (1604) (63 g, 95% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Se disolvieron propan-2-amina (2001) (59 g, 1,0 mol) y cloroacetato de etilo (122 g, 1,0 mol) en tolueno (200 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la TA, se vertió en agua helada (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (10 - 50% de EA / PE) para proporcionar el producto, el 2-(isopropilamino) acetato de etilo (2002) (70 g, 51% de rendimiento) en forma de un aceite.

Se disolvieron 2-(isopropilamino) acetato de etilo (2002) (14,5 g, 100 mmol) y trietilamina (200 g, 200 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min a la TA. Se añadió cloruro de 2-metil-6-vinilbenzoilo (1604) (18 g, 100 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en IPE (isopropil éter) (300 ml), se agitó a reflujo durante 30 min y después se enfrió hasta 0 - 5°C. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, el 2-(N-isopropil-2-metil-6-vinilben-zamido) acetato de etilo (2003) (14,5 g, 50% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución agitada de 2-(N-isopropil-2-metil-6-vinilbenzamido) acetato de etilo (2003) (14,0 g, 48,0 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml), se añadió tetraóxido de osmio (20 mg) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min. A esta mezcla se añadió peryodato de sodio (22 g, 100 mmol) y después se agitó a la TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice (10 g), el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, el 2-(2-formil-N-isopropil-6-metilbenzamido) acetato de etilo (2004) (8,33 g, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución agitada de 2-(2-formil-N-isopropil-6-metilbenzamido) acetato de etilo (2004) (8,3 g, 28,0 mmol) en EtOH (100 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la TA, se añadió carbonato de cesio (5,9 g, 30 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se rellenó de nuevo con argón tres veces y después se agitó a 50°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g), y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se vertió en H<sub>2</sub>O (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió en IPE (120 ml), se agitó a reflujo durante 10 min y después se enfrió hasta 0 - 5°C. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, el 2-isopropil-8-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo (2005) (5,35 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (2,88 g, 76 mol) en THF anhidro (200 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente 2-isopropil-8-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo (2005) (5,2 g, 19 mmol) durante un periodo de tiempo de 10 min. La mezcla resultante se dejó calentar hasta -30°C, se agitó durante 30 min y la TLC mostró que se había completado la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió hasta -78°C, y se añadió agua lentamente (50 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g) y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se vertió en H<sub>2</sub>O (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió en acetato de etilo (30 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a vacío para proporcionar el producto deseado, la 3-(hidroximetil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (2006) (3,51 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 3-(hidroximetil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (2006) (1,61 g, 7,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió PPh<sub>3</sub> (3,67 g, 14,0 mmol) y la mezcla se agitó a la TA durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió CBr<sub>4</sub> (4,64 g, 14,0 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó desde 0°C hasta la TA durante 30 min, y después se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (30 - 50% de EA / PE) para proporcionar el producto deseado, la 3-(bromometil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (2007) (1,65 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

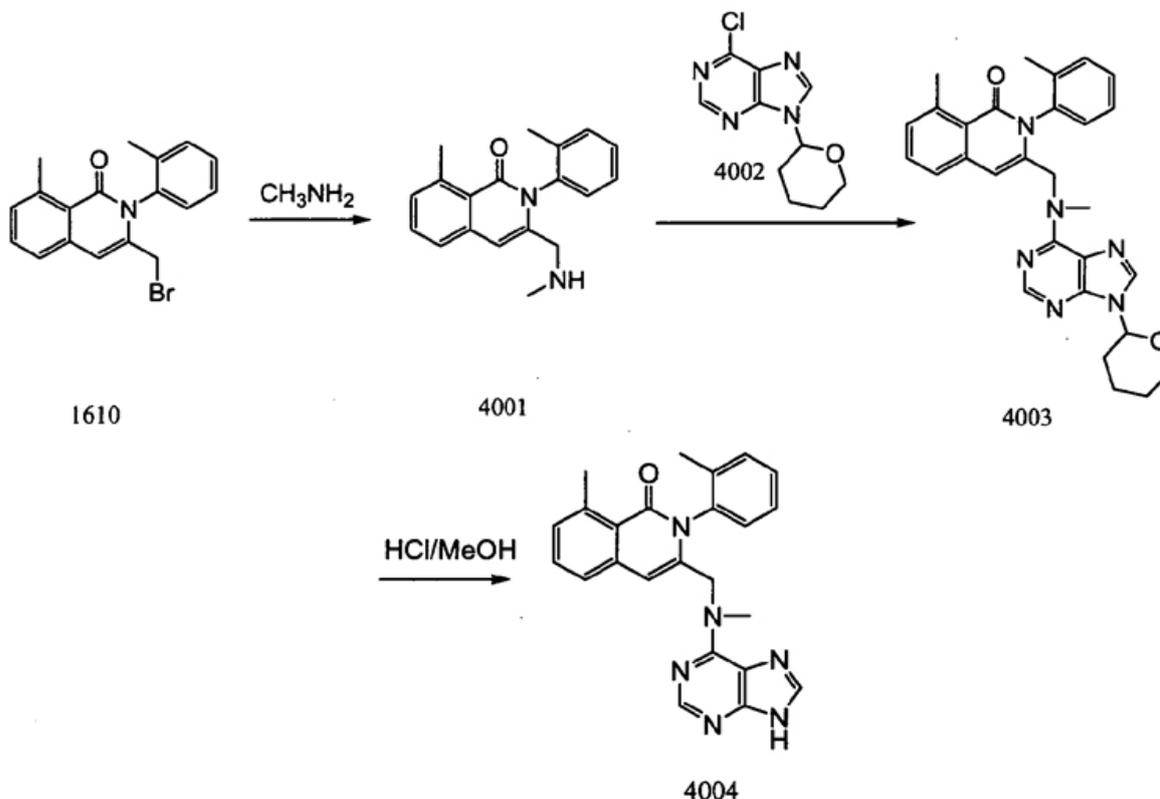
Una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (108) (1,3 g, 5 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,55 g, 5 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se agitó a la TA durante 30 min y después se añadió 3-(bromometil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (2007) (1,47 g, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min, se vertió

en agua helada (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 - 20% de MeOH / DCM) para proporcionar el producto deseado, la 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (2008) (1,66 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

A una mezcla agitada de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (2008) (95 mg, 0,2 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol (66 mg, 0,3 mmol) en DMF-EtOH- H<sub>2</sub>O (3:1:1, 20 ml), se añadieron secuencialmente Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 mg, 0,075 mmol), PPh<sub>3</sub> (39,3 mg 0,15 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 mg, 1,25 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se rellenó de nuevo con argón tres veces y después se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA, se filtró a través de gel de sílice (10 g) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 - 20% de MeOH / DCM) para proporcionar el producto, la 3-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-2-isopropil-8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (2009) (53 mg, 61% de rendimiento) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

### Ejemplo 6: síntesis de 8-metil-3-((metil(9H-purin-6-il)amino)metil)-2-o-tolilisoquinolin-5 1(2H)-ona.

Esquema 17. Se describe la síntesis de 8-metil-3-((metil(9H-purin-6-il)amino)metil)-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 4004).



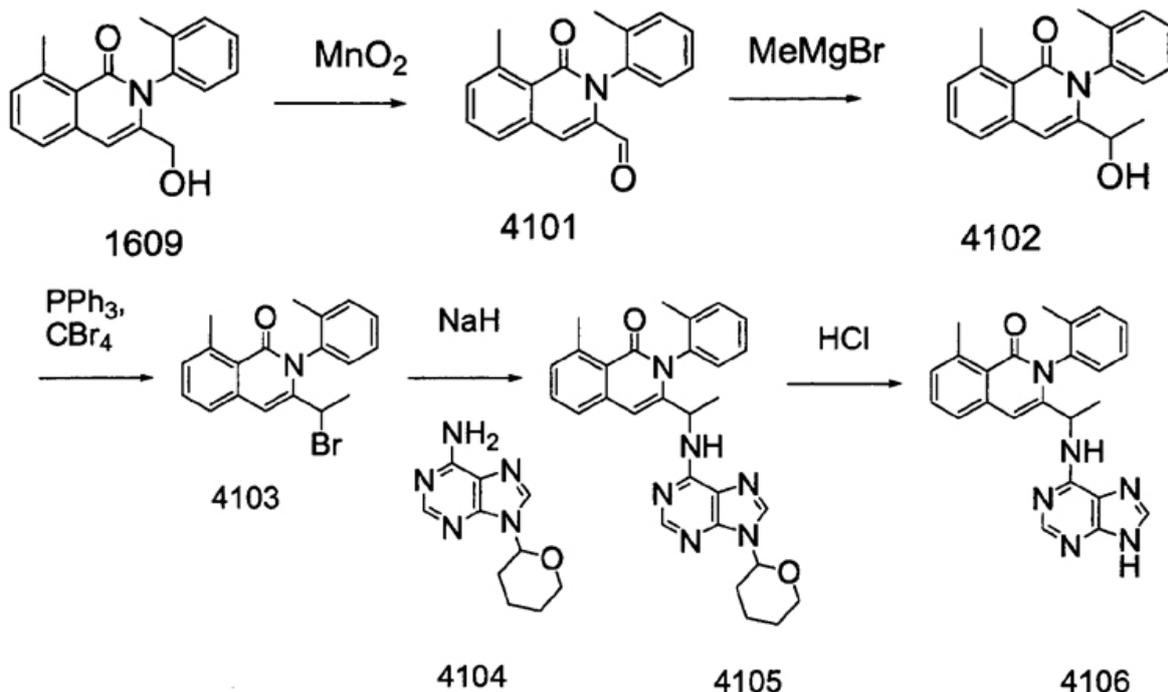
Se disolvió 3-(bromometil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (342 mg, 1,0 mmol) 1610 en una solución de metilamina (100 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, la 8-metil-3-((metilamino)metil)-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (4001) (250 mg, 86% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Se disolvieron 8-metil-3-((metilamino)metil)-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (233 mg, 0,8 mmol) (4001) y 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (4002) (238 mg, 1,0 mmol) en EtOH (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2 - 20% de MeOH / DCM) para proporcionar el producto, la 8-metil-3-((metil(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)amino)metil)-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (4003) (200 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

Se disolvió 8-metil-3-((metil(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)amino)metil)-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (4003) (180 mg, 0,36 mmol) en MeOH (HCl) (50 ml) y la mezcla se agitó a la TA durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, y el valor del pH se ajustó a 9. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, la 8-metil-3-((metil(9H-purin-6-il)amino)metil)-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (4004) (80 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 7: síntesis de 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona.**

Esquema 18. Se describe la síntesis de 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 4106).



A una solución agitada de 3-(hidroximetil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona 1609 (2,79 g, 10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se añadió MnO<sub>2</sub> (5 g) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (10 - 50% de EA / PE) para proporcionar el producto, el 8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolin-3-carbaldehído 4101 (2,5 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Se disolvió 8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolina-3-carbaldehído 4101 (2,4 g, 8,6 mmol) en THF anhidro (280 ml) y se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (2 M, 5 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 ml) y después la solución se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto residual se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (10 - 50% de EA / PE) para proporcionar el producto, la 3-(1-hidroxiethyl)-8-metil-2-o-tolil-isoquinolin-1(2H)-ona 4102 (1,8 g, 71% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 3-(1-hidroxiethyl)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona 4102 (1,6 g, 5,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió PPh<sub>3</sub> (2,88 g, 11,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 30 min. Entonces se añadió CBr<sub>4</sub> (3,64 g, 11,0 mmol) en porciones a la mezcla a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la TA, se agitó durante 30 min y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (30 - 50% de EA / PE) para proporcionar el producto deseado, la 3-(1-bromoethyl)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona 4103 (1,8 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución agitada de 9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina 4103 (436 mg, 2 mmol) en DMF anhidra (10 ml), se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 77 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 3-(1-bromoethyl)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona 4104 (700 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (10 - 50% de MeOH / DCM) para proporcionar el producto, la

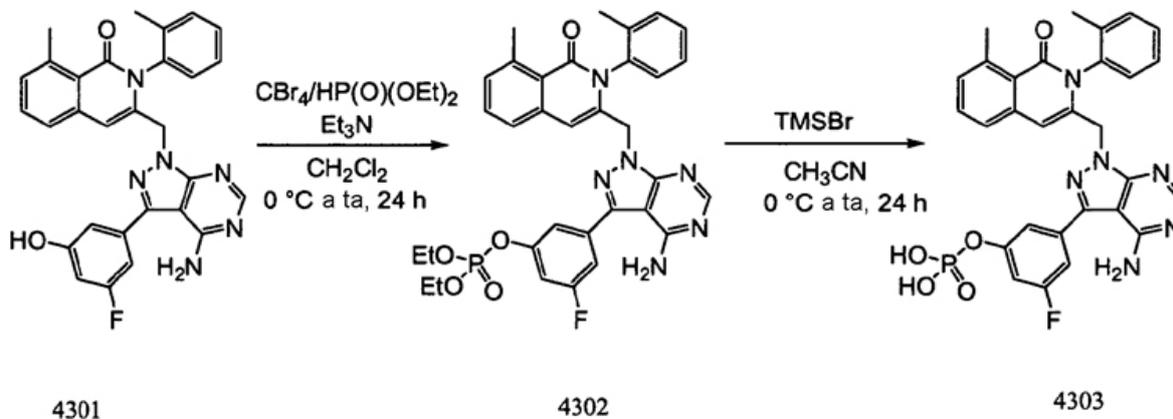
8-metil-3-(1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona 4105 (500 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5 Se disolvió 8-metil-3-(1-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona 4105 (180 mg, 0,36 mmol) en MeOH (HCl) (50 ml) y se agitó durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción y el valor del pH se ajustó a 9. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, la 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona (4106) (80 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

10 **Ejemplo 8: síntesis de 3-(4-amino-1-((8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenilo dihidrogenofosfato.**

Esquema 19. Se describe la síntesis de dihidrogenofosfato de 3-(4-amino-1-((8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenilo (compuesto 4303).

15



20 Se disolvió 3-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-8-metil-2-o-tolilisoquinolin-1(2H)-ona 4301 (250 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (15 ml) en un matraz de fondo redondo en la oscuridad (cubierto por una lámina de aluminio) y se enfrió hasta 0°C en una atmósfera de argón. Se añadió CBr<sub>4</sub> (498 mg, 1,5 mmol) seguido de fosfito de dietilo (129 µl, 1,0 mmol) y trietilamina (417 µl, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó en la oscuridad desde 0°C hasta la TA durante 16 h. Después la mezcla se particionó entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol y diclorometano para proporcionar el producto deseado, el dietil fosfato de 3-(4-amino-1-((8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenilo 4302 (200 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

25 Se disolvió dietil fosfato de 3-(4-amino-1-((8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenilo 4302 (170 mg, 0,26 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (5 ml) y se enfrió hasta 0°C en una atmósfera de argón. Se añadió lentamente TMSBr (0,34 ml, 2,64 mmol) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó desde 0°C hasta la TA durante 16 h. La CL-EM mostró una pequeña cantidad restante del material de partida, se añadió una cantidad adicional de TMSBr (0,1 ml) y se agitó a la TA durante 5 h. La CL-EM mostró una conversión completa. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (10 ml) y en H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado, el dihidrogenofosfato de 3-(4-amino-1-((8-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenilo 4303 (140 mg, 91% de rendimiento).

30 **Ejemplo 9: Valores de Cl<sub>50</sub> para compuestos seleccionados**

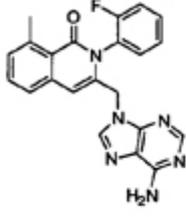
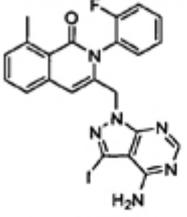
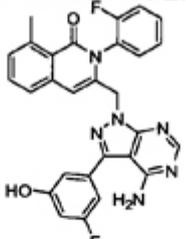
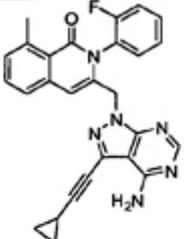
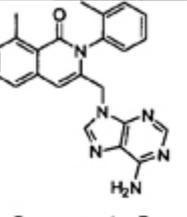
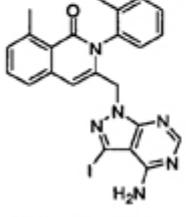
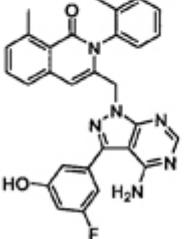
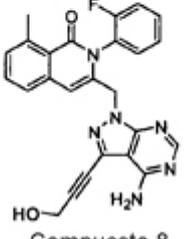
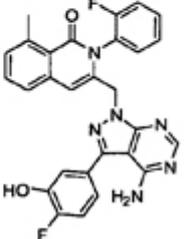
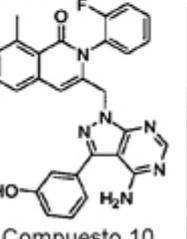
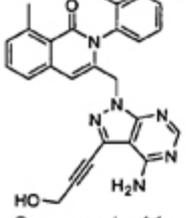
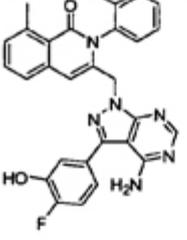
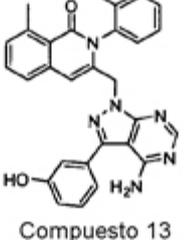
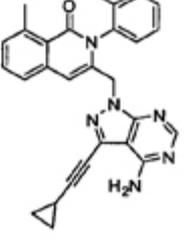
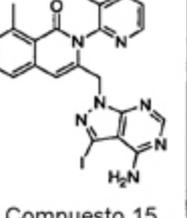
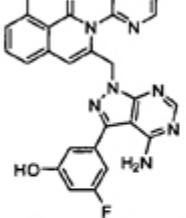
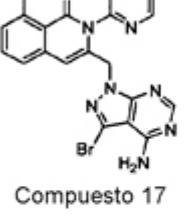
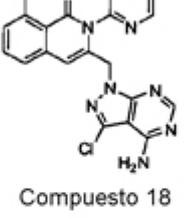
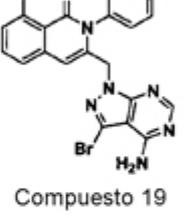
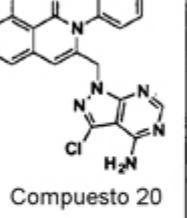
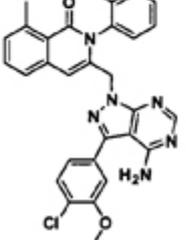
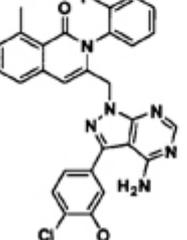
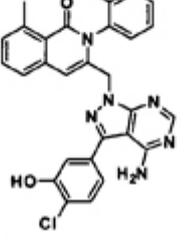
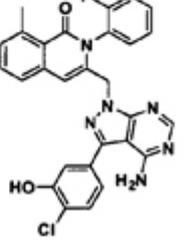
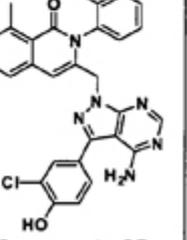
35 Tabla 3. Datos de Cl<sub>50</sub> *in vitro* para compuestos seleccionados (los compuestos de la invención son los compuestos 167, 184, 186 y 191).

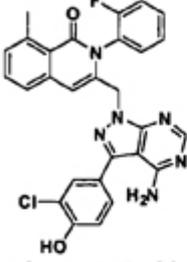
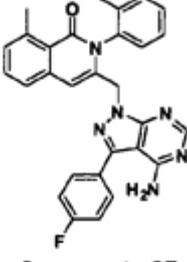
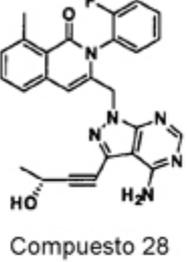
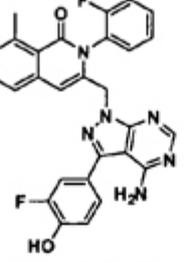
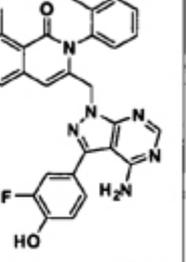
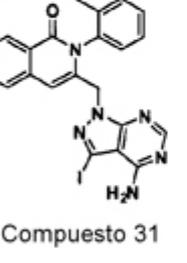
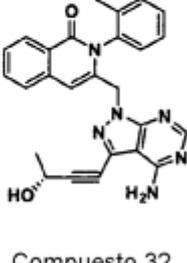
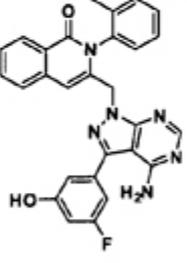
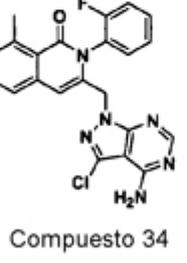
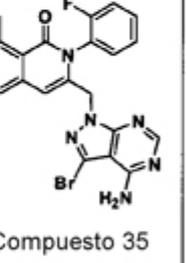
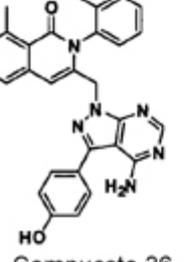
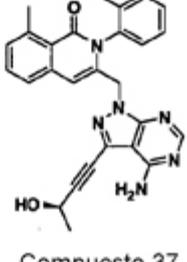
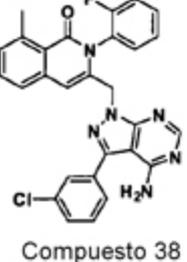
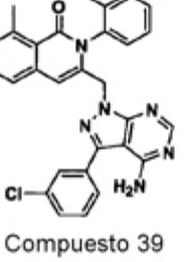
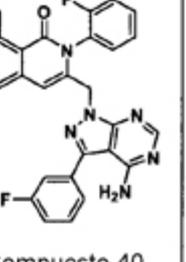
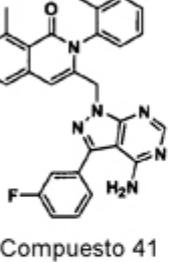
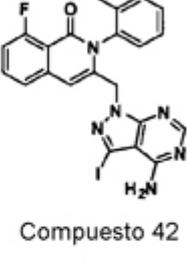
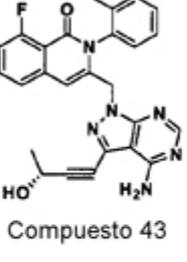
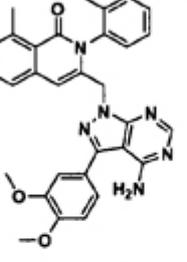
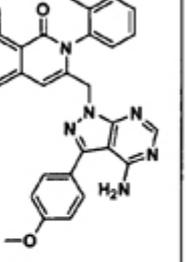
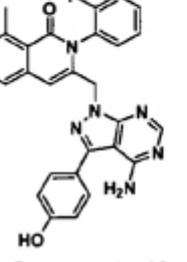
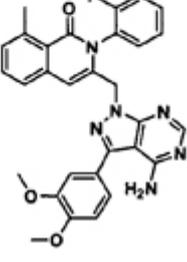
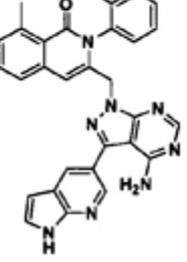
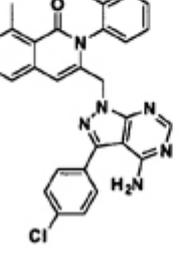
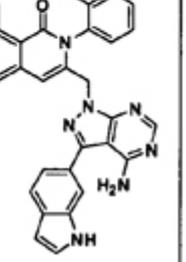
CI50(nM)	+ (mayor de 10 micromolar)	++ (menor de 10 micromolar)	++ (menor de 1 micromolar)	++ (menor de 100 nM)
<b>PI3K <math>\delta</math></b>	N.º de compuesto	N.º de compuesto 1, 5, 22, 27, 38, 39, 40, 41, 46, 92, 117, 118, 120, 129, 132, 164, 165, 172, 188, 186, 193, 194	N.º de compuesto 4, 14, 15, 17, 18, 21, 26, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 57, 69, 71, 85, 87, 94, 106, 107, 143, 175, 179, 181, 182, 183, 187, 189, 192	N.º de compuesto 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 24, 25, 28, 30, 33, 37, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 91, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 119, 123, 124, 125, 126, 128, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 180, 185, 188, 190, 191
<b>PI3K <math>\gamma</math></b>	N.º de compuesto 1, 4, 5, 18, 38, 43, 60, 69, 169, 172, 192, 193, 194	N.º de compuesto 17, 34, 35, 37, 38, 40, 42, 57, 61, 65, 91, 92, 94, 105, 107, 164, 170, 175, 179, 181, 183, 184, 186, 187, 189	N.º de compuesto 2, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 20, 22, 27, 28, 39, 41, 46, 47, 49, 51, 55, 58, 66, 70, 71, 73, 76, 78, 80, 93, 98, 99, 100, 103,	N.º de compuesto 3, 6, 7, 12, 13, 16, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 36, 44, 45, 48, 50, 52, 53, 54, 56, 59, 62, 63, 64, 67, 68,

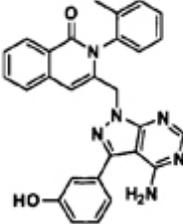
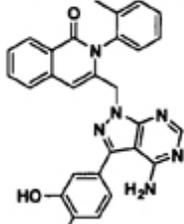
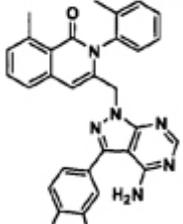
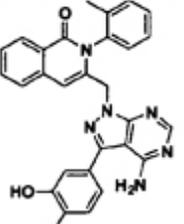
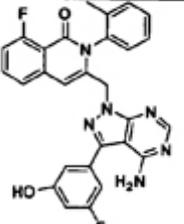
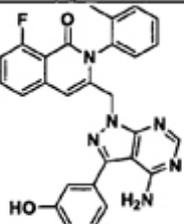
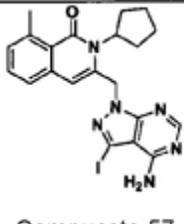
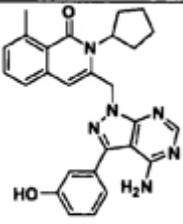
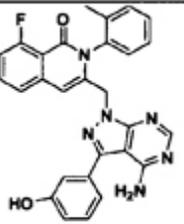
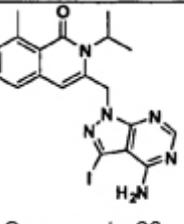
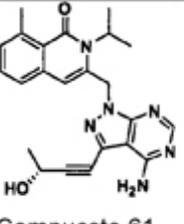
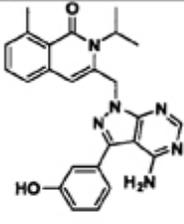
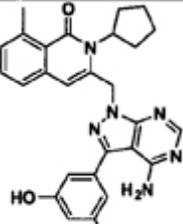
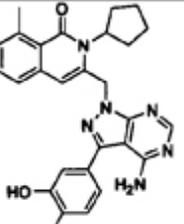
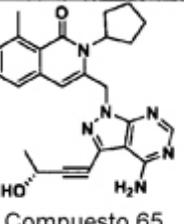
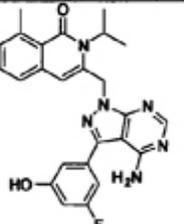
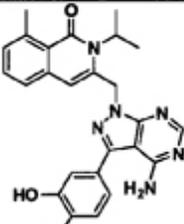
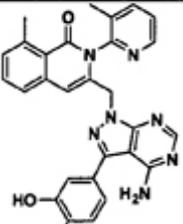
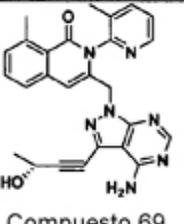
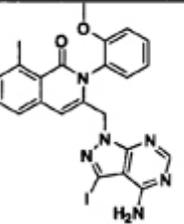
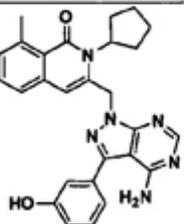
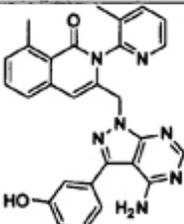
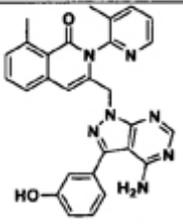
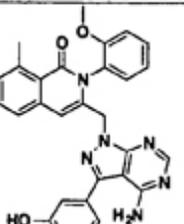
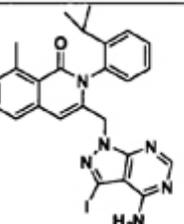
			104, 106, 108, 109, 161, 162, 163, 165, 166, 180, 188	72, 74, 75, 77, 79, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 95, 96, 97, 101, 102, 142, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 160, 167, 168, 171, 173, 174, 176, 177, 178. 182, 185, 190, 191
<b>PI3K <math>\alpha</math></b>	N.º de compuesto 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 88, 91, 93, 96, 98, 99, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 114, 146, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 172, 174, 175, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194	N.º de compuesto 3, 7, 63, 66, 84, 86, 89, 90, 97, 108, 113, 115, 152, 168, 171, 173, 185, 190	N.º de compuesto 53, 95, 101, 102, 145, 147, 149, 151, 177	N.º de compuesto 142, 148, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 176
<b>PI3K <math>\beta</math></b>	N.º de compuesto 8, 9, 10, 11, 14, 21, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42,	N.º de compuesto 3, 12, 13, 23, 25, 53, 55, 58, 61, 63, 65, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 81, 82, 83, 84,	N.º de compuesto 7, 62, 66, 82, 89, 90, 95, 97, 100, 102, 150, 153, 159, 176, 185	N.º de compuesto 101, 142, 155, 156, 157

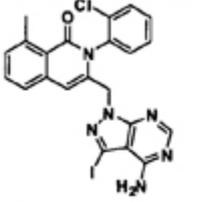
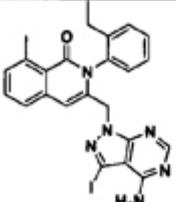
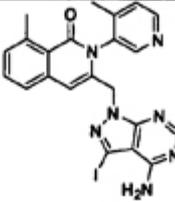
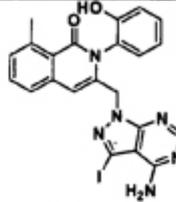
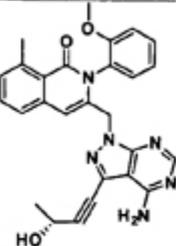
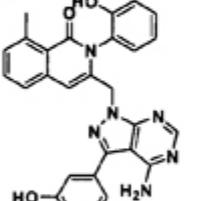
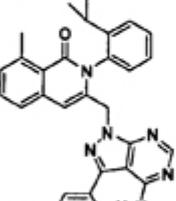
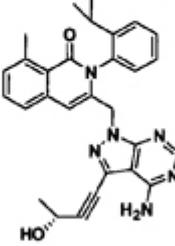
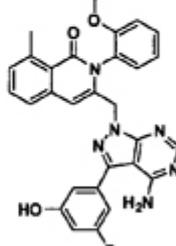
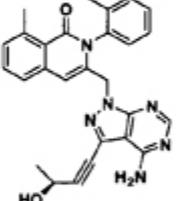
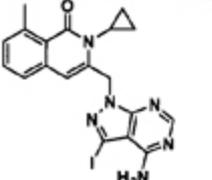
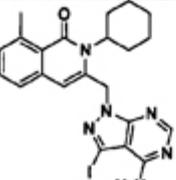
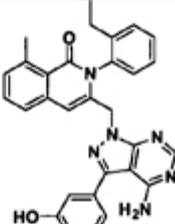
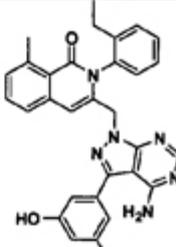
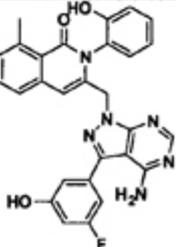
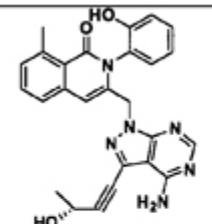
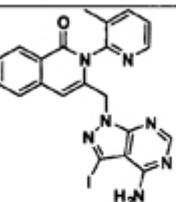
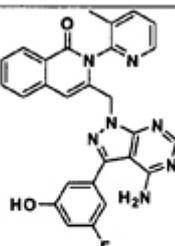
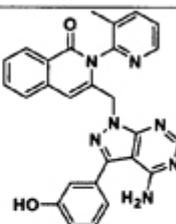
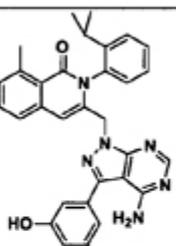
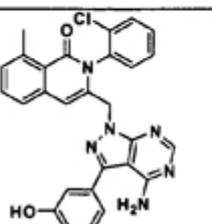
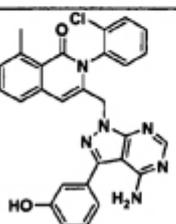
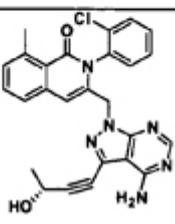
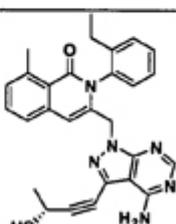
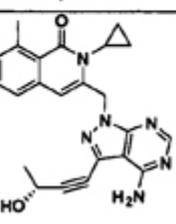
	43, 44, 46, 52, 54, 56, 57, 59, 60, 64, 68, 69, 70, 73, 76, 78, 79, 80, 87, 88, 91, 93, 98, 103, 104, 105, 107, 109, 112, 146, 152, 162, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 172, 175, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 192, 193, 194	85, 86, 96, 99, 106, 108, 110, 111, 113, 114, 115, 145, 147, 149, 151, 154, 158, 160, 161, 167, 168, 171, 173, 174, 177, 178, 190, 191		
CE <sub>50</sub> (nM) de proliferación de células B	N.º de compuesto 38, 162	N.º de compuesto 1, 2, 5, 22, 26, 27, 39, 40, 43, 49, 57, 71, 87, 112	N.º de compuesto 4, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 41, 42, 45, 46, 47, 50, 51, 61, 69, 70, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 86, 91, 98, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 114, 119, 124, 133, 135, 145, 152, 161, 162, 163, 169	N.º de compuesto 3, 6, 7, 12, 13, 16, 17, 23, 33, 37, 44, 48, 53, 54, 55, 62, 63, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 108, 109, 113, 115, 123, 125, 126, 128, 134, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 166, 167, 168, 170, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 180, 187, 185, 188, 190, 191

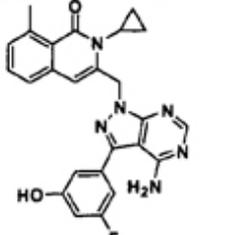
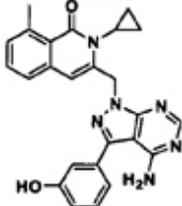
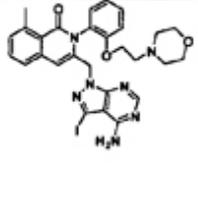
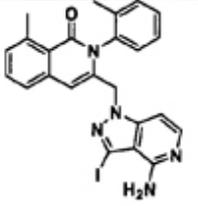
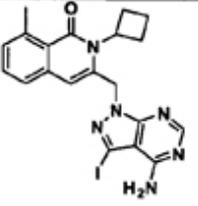
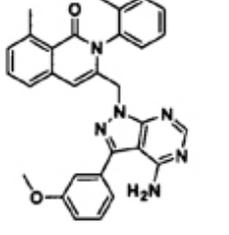
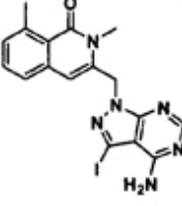
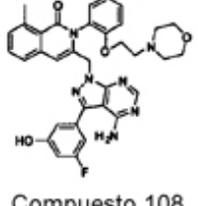
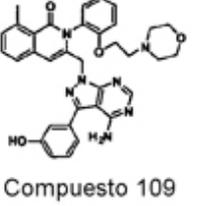
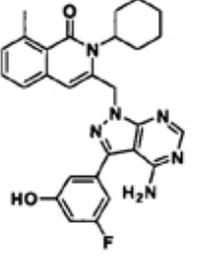
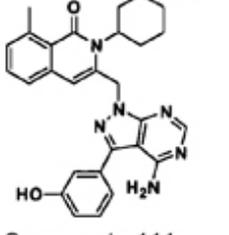
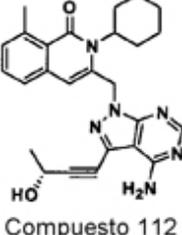
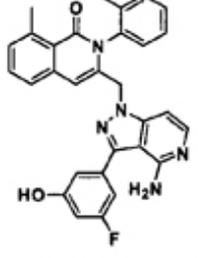
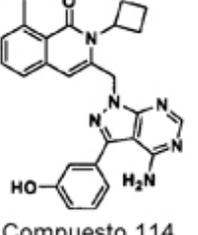
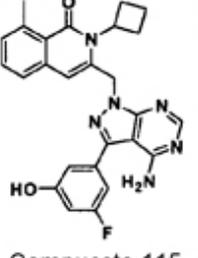
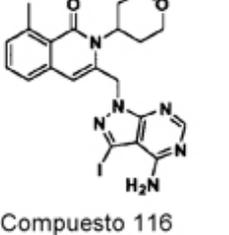
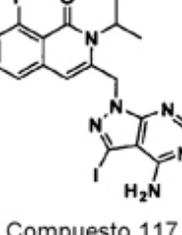
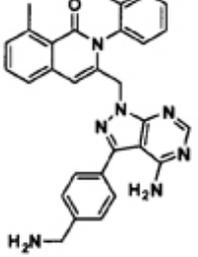
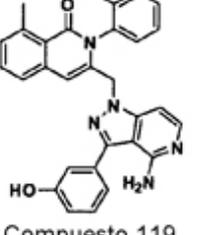
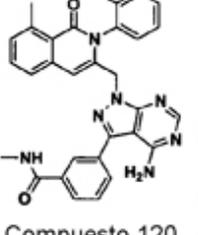
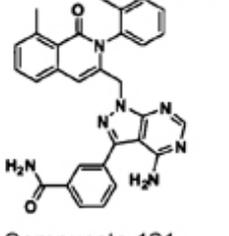
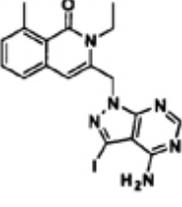
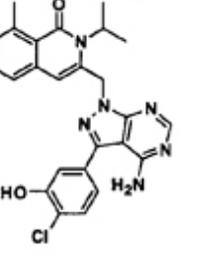
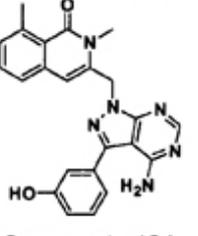
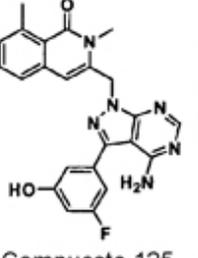
Tabla 4. Estructuras de los compuestos para los resultados de CI50 descritos en la tabla 3 (los compuestos de la invención son los compuestos 167, 184, 186 y 191).

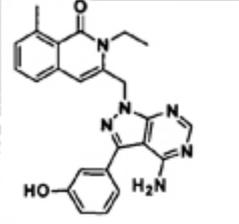
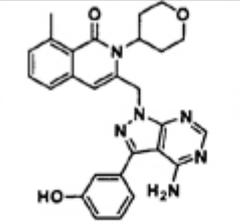
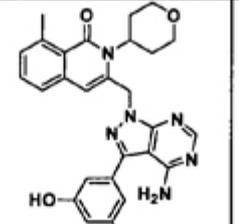
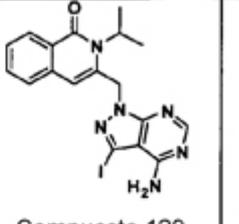
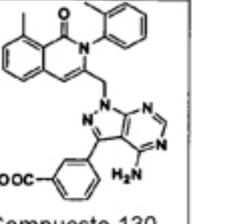
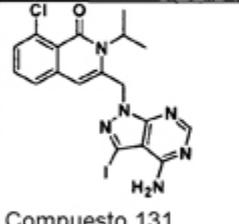
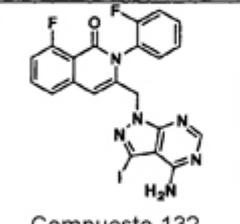
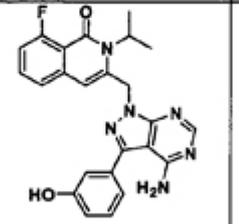
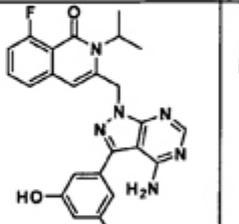
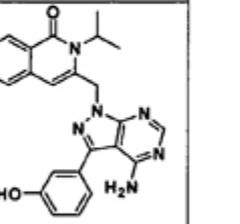
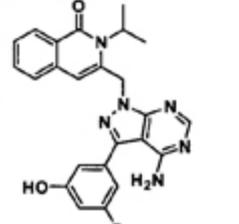
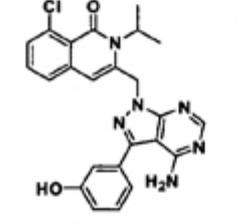
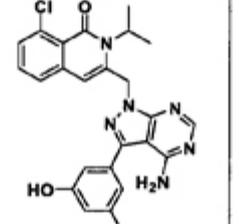
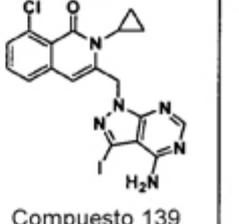
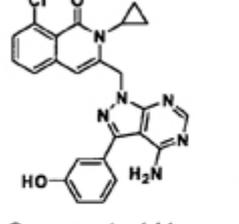
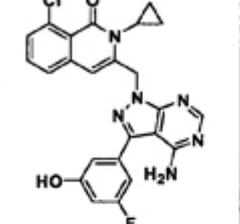
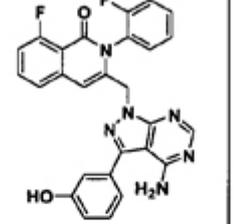
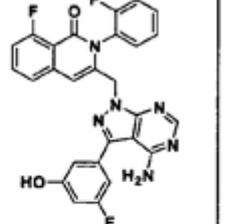
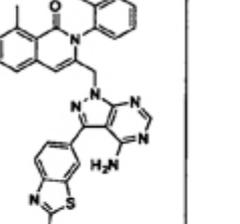
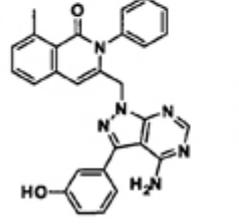
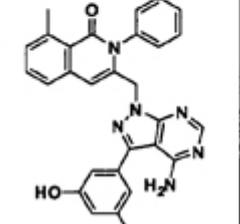
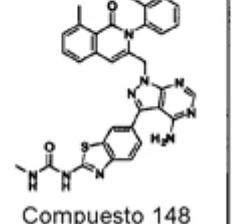
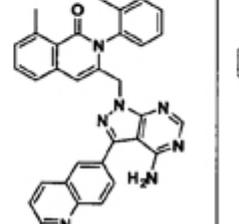
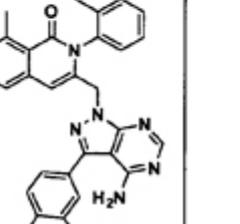
Estructura				
 Compuesto 1	 Compuesto 2	 Compuesto 3	 Compuesto 4	 Compuesto 5
 Compuesto 6	 Compuesto 7	 Compuesto 8	 Compuesto 9	 Compuesto 10
 Compuesto 11	 Compuesto 12	 Compuesto 13	 Compuesto 14	 Compuesto 15
 Compuesto 16	 Compuesto 17	 Compuesto 18	 Compuesto 19	 Compuesto 20
 Compuesto 21	 Compuesto 22	 Compuesto 23	 Compuesto 24	 Compuesto 25

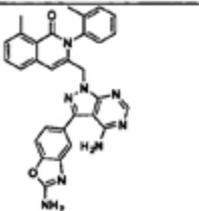
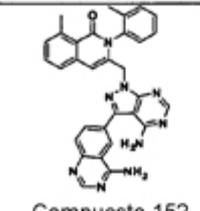
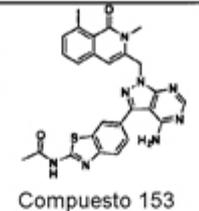
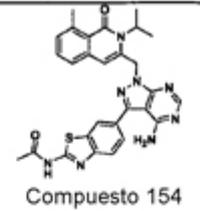
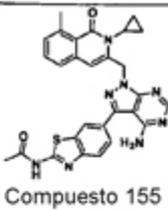
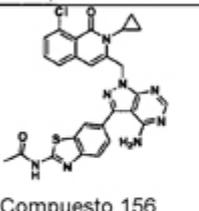
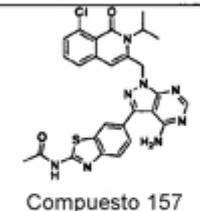
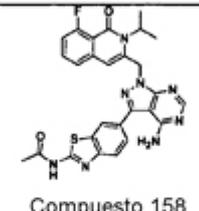
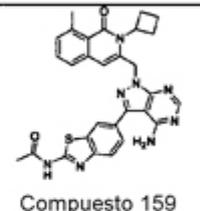
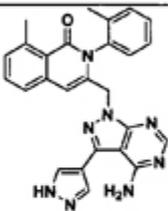
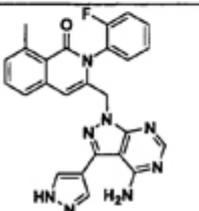
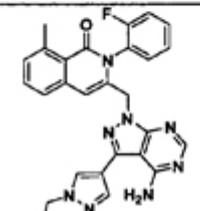
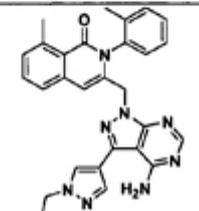
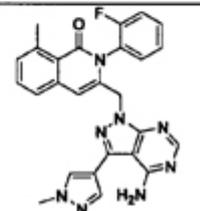
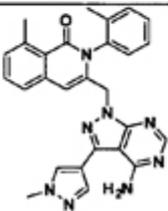
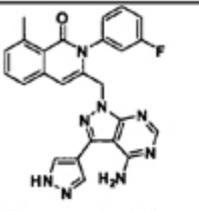
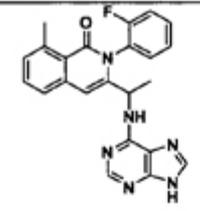
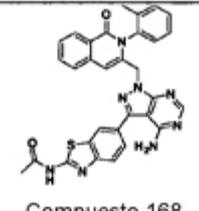
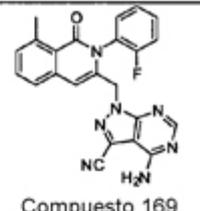
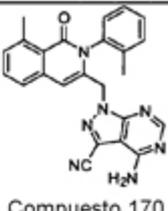
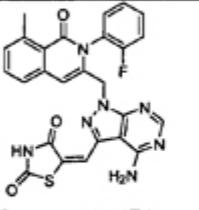
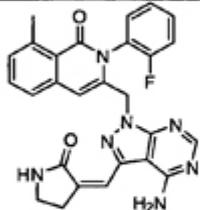
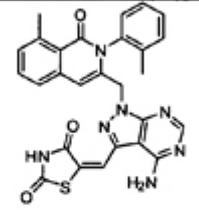
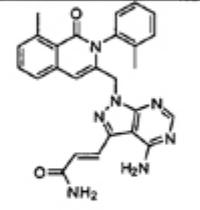
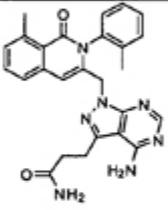
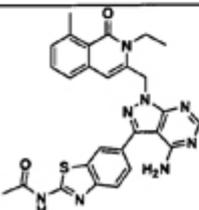
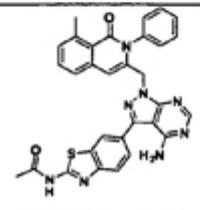
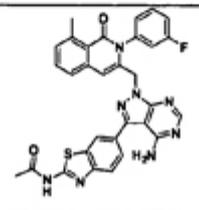
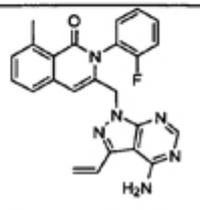
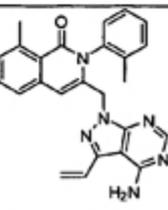
Estructura				
 <p>Compuesto 26</p>	 <p>Compuesto 27</p>	 <p>Compuesto 28</p>	 <p>Compuesto 29</p>	 <p>Compuesto 30</p>
 <p>Compuesto 31</p>	 <p>Compuesto 32</p>	 <p>Compuesto 33</p>	 <p>Compuesto 34</p>	 <p>Compuesto 35</p>
 <p>Compuesto 36</p>	 <p>Compuesto 37</p>	 <p>Compuesto 38</p>	 <p>Compuesto 39</p>	 <p>Compuesto 40</p>
 <p>Compuesto 41</p>	 <p>Compuesto 42</p>	 <p>Compuesto 43</p>	 <p>Compuesto 44</p>	 <p>Compuesto 45</p>
 <p>Compuesto 46</p>	 <p>Compuesto 47</p>	 <p>Compuesto 48</p>	 <p>Compuesto 49</p>	 <p>Compuesto 50</p>

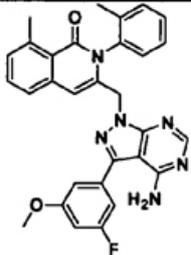
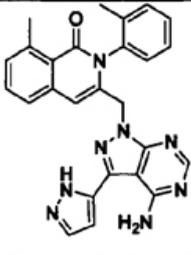
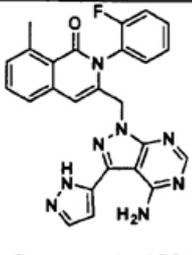
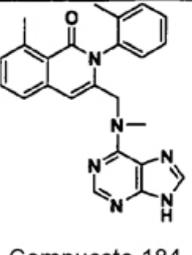
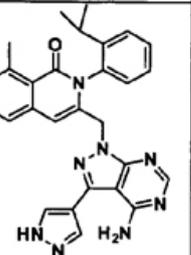
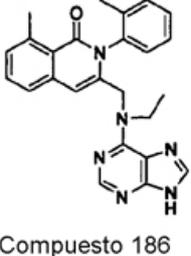
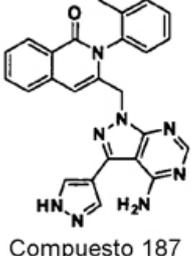
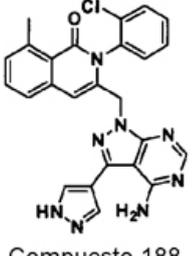
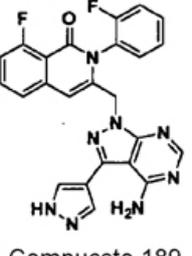
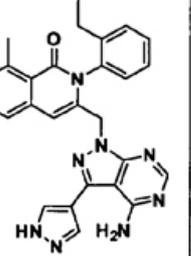
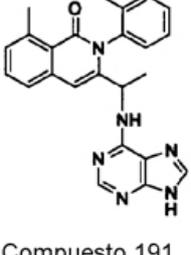
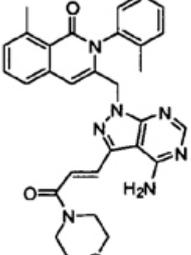
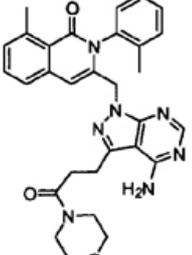
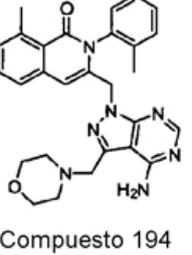
Estructura				
 <p>Compuesto 51</p>	 <p>Compuesto 52</p>	 <p>Compuesto 53</p>	 <p>Compuesto 54</p>	 <p>Compuesto 55</p>
 <p>Compuesto 56</p>	 <p>Compuesto 57</p>	 <p>Compuesto 58</p>	 <p>Compuesto 59</p>	 <p>Compuesto 60</p>
 <p>Compuesto 61</p>	 <p>Compuesto 62</p>	 <p>Compuesto 63</p>	 <p>Compuesto 64</p>	 <p>Compuesto 65</p>
 <p>Compuesto 66</p>	 <p>Compuesto 67</p>	 <p>Compuesto 68</p>	 <p>Compuesto 69</p>	 <p>Compuesto 70</p>
 <p>Compuesto 71</p>	 <p>Compuesto 72</p>	 <p>Compuesto 73</p>	 <p>Compuesto 74</p>	 <p>Compuesto 75</p>

Estructura				
 <p>Compuesto 76</p>	 <p>Compuesto 77</p>	 <p>Compuesto 78</p>	 <p>Compuesto 79</p>	 <p>Compuesto 80</p>
 <p>Compuesto 81</p>	 <p>Compuesto 82</p>	 <p>Compuesto 83</p>	 <p>Compuesto 84</p>	 <p>Compuesto 85</p>
 <p>Compuesto 86</p>	 <p>Compuesto 87</p>	 <p>Compuesto 88</p>	 <p>Compuesto 89</p>	 <p>Compuesto 90</p>
 <p>Compuesto 91</p>	 <p>Compuesto 92</p>	 <p>Compuesto 93</p>	 <p>Compuesto 94</p>	 <p>Compuesto 95</p>
 <p>Compuesto 96</p>	 <p>Compuesto 97</p>	 <p>Compuesto 98</p>	 <p>Compuesto 99</p>	 <p>Compuesto 100</p>

Estructura				
 <p>Compuesto 101</p>	 <p>Compuesto 102</p>	 <p>Compuesto 103</p>	 <p>Compuesto 104</p>	 <p>Compuesto 105</p>
 <p>Compuesto 106</p>	 <p>Compuesto 107</p>	 <p>Compuesto 108</p>	 <p>Compuesto 109</p>	 <p>Compuesto 110</p>
 <p>Compuesto 111</p>	 <p>Compuesto 112</p>	 <p>Compuesto 113</p>	 <p>Compuesto 114</p>	 <p>Compuesto 115</p>
 <p>Compuesto 116</p>	 <p>Compuesto 117</p>	 <p>Compuesto 118</p>	 <p>Compuesto 119</p>	 <p>Compuesto 120</p>
 <p>Compuesto 121</p>	 <p>Compuesto 122</p>	 <p>Compuesto 123</p>	 <p>Compuesto 124</p>	 <p>Compuesto 125</p>

Estructura				
 Compuesto 126	 Compuesto 127	 Compuesto 128	 Compuesto 129	 Compuesto 130
 Compuesto 131	 Compuesto 132	 Compuesto 133	 Compuesto 134	 Compuesto 135
 Compuesto 136	 Compuesto 137	 Compuesto 138	 Compuesto 139	
 Compuesto 141	 Compuesto 142	 Compuesto 143	 Compuesto 144	 Compuesto 145
 Compuesto 146	 Compuesto 147	 Compuesto 148	 Compuesto 149	 Compuesto 150

Estructura				
 <p data-bbox="276 504 475 528">Compuesto 151</p>	 <p data-bbox="502 504 702 528">Compuesto 152</p>	 <p data-bbox="729 504 928 528">Compuesto 153</p>	 <p data-bbox="957 504 1157 528">Compuesto 154</p>	 <p data-bbox="1182 504 1350 528">Compuesto 155</p>
 <p data-bbox="276 739 475 790">Compuesto 156</p>	 <p data-bbox="502 739 702 790">Compuesto 157</p>	 <p data-bbox="729 739 928 790">Compuesto 158</p>	 <p data-bbox="957 739 1157 790">Compuesto 159</p>	 <p data-bbox="1182 739 1350 790">Compuesto 160</p>
 <p data-bbox="276 1001 475 1088">Compuesto 161</p>	 <p data-bbox="502 1001 702 1088">Compuesto 162</p>	 <p data-bbox="729 1001 928 1088">Compuesto 163</p>	 <p data-bbox="957 1001 1157 1088">Compuesto 164</p>	 <p data-bbox="1182 1001 1350 1088">Compuesto 165</p>
 <p data-bbox="276 1299 475 1346">Compuesto 166</p>	 <p data-bbox="502 1299 702 1346">Compuesto 167</p>	 <p data-bbox="729 1299 928 1346">Compuesto 168</p>	 <p data-bbox="957 1299 1157 1346">Compuesto 169</p>	 <p data-bbox="1182 1299 1350 1346">Compuesto 170</p>
 <p data-bbox="276 1556 475 1608">Compuesto 171</p>	 <p data-bbox="502 1556 702 1608">Compuesto 172</p>	 <p data-bbox="729 1556 928 1608">Compuesto 173</p>	 <p data-bbox="957 1556 1157 1608">Compuesto 174</p>	 <p data-bbox="1182 1556 1350 1608">Compuesto 175</p>
 <p data-bbox="276 1818 475 1852">Compuesto 176</p>	 <p data-bbox="502 1818 702 1852">Compuesto 177</p>	 <p data-bbox="729 1818 928 1852">Compuesto 178</p>	 <p data-bbox="957 1818 1157 1852">Compuesto 179</p>	 <p data-bbox="1182 1818 1350 1852">Compuesto 180</p>

Estructura				
 Compuesto 181	 Compuesto 182	 Compuesto 183	 Compuesto 184	 Compuesto 185
 Compuesto 186	 Compuesto 187	 Compuesto 188	 Compuesto 189	 Compuesto 190
 Compuesto 191	 Compuesto 192	 Compuesto 193	 Compuesto 194	

#### Ejemplo 10: Ensayos de expresión y de inhibición de las p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ , p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ , p110 $\delta$ /p85 $\alpha$ y p110 $\gamma$ :

- 5 Las PI3-K de la clase I pueden ser adquiridas (las p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ , p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ , p110 $\delta$ /p85 $\alpha$  de Upstate, y la p110 $\gamma$  en Sigma) o expresadas según se ha descrito previamente (Knight *et al.*, 2004). Los valores de las CI50 se miden mediante el uso de un ensayo estándar de TLC de la actividad de la quinasa de lípidos (descrito a continuación) o mediante un ensayo de captura de membrana de alto rendimiento. Las reacciones de la quinasa se llevan a cabo preparando una mezcla de reacción que contiene la quinasa, el inhibidor (concentración final de un 2% de DMSO), tampón (HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM) y fosfatidilinositol recién sometido a ultrasonidos (100  $\mu$ g/ml). Las reacciones se inician mediante la adición de ATP que contiene 10  $\mu$ Ci de g-32P-ATP hasta una concentración final de 10 o de 100  $\mu$ M, y se dejan transcurrir durante 5 minutos a la temperatura ambiente. Para el análisis mediante TLC, las reacciones se terminan después mediante la adición de 105  $\mu$ l de HCl 1 N seguido de 160  $\mu$ l de CHCl<sub>3</sub>:MeOH (1:1). La mezcla bifásica se agita vorticialmente, se centrifuga brevemente y la fase orgánica se transfiere a un nuevo tubo mediante el uso de una punta de pipeta de carga de gel previamente recubierta con CHCl<sub>3</sub>. Este extracto se coloca en manchas en placas de TLC y se desarrolla durante 3 - 4 horas en una solución al 65:35 de n-propanol:ácido acético 1 M. Después las placas de TLC se secan, se exponen a una pantalla de un fosforimager (láser de barrido) (Storm, Amersham) y se cuantifican. Se mide la actividad de quinasa para cada compuesto a 10 - 12 concentraciones inhibitoras que representan diluciones dobles desde la mayor concentración ensayada (normalmente, 200  $\mu$ M). Para los compuestos que muestran una actividad significativa se repiten las determinaciones de la CI50 entre dos y cuatro veces, y el valor comunicado es el promedio de estas mediciones independientes.

Hay disponibles comercialmente otros kits o sistemas comerciales para el ensayo de las actividades de las PI3-K. Los kits o los sistemas disponibles comercialmente pueden usarse para el cribado de inhibidores y/o de agonistas de las PI3-K, incluyendo, pero no se limitan a, las quinastas PI 3  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ . Un ejemplo de sistema es el Ensayo PI 3-Kinase (humana) HTRF™ de Upstate. El ensayo puede realizarse de acuerdo con los procedimientos sugeridos por el fabricante. En resumen, el ensayo es un ensayo FRET resuelto en el tiempo que mide indirectamente el producto PIP3 formado por la actividad de una PI3-K. La reacción de la quinasa se lleva a cabo en una placa de microtitulación (por ejemplo, en una placa de microtitulación de 384 pocillos). El volumen de reacción total es de

aproximadamente 20  $\mu$ l por pocillo. En la primera etapa, cada pocillo recibe 2  $\mu$ l del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido al 20%, dando como resultado una concentración final de un 2% de DMSO. Después se añaden aproximadamente 14,5  $\mu$ l de una mezcla de quinasa / PIP2 (diluida en 1X de tampón de reacción) a cada pocillo para una concentración final de 0,25 - 0,3  $\mu$ g/ml de quinasa y 10  $\mu$ M de PIP2. La placa se cierra herméticamente y se incuba durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Para iniciar la reacción se añaden 3,5  $\mu$ l de ATP (diluido en 1X de tampón de reacción) a cada pocillo para una concentración final de ATP de 10  $\mu$ M. La placa se cierra herméticamente y se incuba durante 1 hora a la temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de detención por pocillo, y después se añaden a cada pocillo 5  $\mu$ l de mezcla de detección. La placa se cierra herméticamente, se incuba durante 1 hora a la temperatura ambiente, y después se lee con un lector de placas apropiado. Se analizan los datos y se generan las CI50 mediante el uso de GraphPad Prism 5.

#### Ejemplo 11: Ensayos de expresión y de inhibición de la Abl

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa Abl pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse por triplicado frente a Abl o Abl (T315I) (Upstate) completa recombinante en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 200  $\mu$ M (2,5  $\mu$ Ci de  $\gamma$ -32P-ATP) y 0,5 mg/ml de BSA. Se usa el sustrato peptídico de Abl optimizado EAIYAAPFAKKK como fosfoaceptor (200  $\mu$ M). Las reacciones se terminan con unas gotas en láminas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### Ejemplo 12: Ensayos de expresión y de inhibición de la Hck

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa Hck pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse por triplicado frente a la Hck completa recombinante en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 200  $\mu$ M (22,5  $\mu$ Ci de g-32P-ATP) y 0,5 mg/ml de BSA. Se usa el sustrato peptídico optimizado de la familia de quinasas Src EIYGEFCKK como fosfoaceptor (200  $\mu$ M). Las reacciones se terminan con unas gotas en láminas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### Ejemplo 13: Ensayos de expresión y de inhibición del receptor de insulina (IR)

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa del receptor IR pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse por triplicado frente al dominio de la quinasa del receptor de insulina recombinante (Upstate) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 200  $\mu$ M (2,5  $\mu$ Ci de g-32P-ATP) y 0,5 mg/ml de BSA. Como sustrato se usa poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml). Las reacciones se terminan con unas gotas en nitrocelulosa, que se lava con NaCl 1 M / ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### Ejemplo 14: Ensayos de expresión y de inhibición de la Src

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa Src pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse por triplicado frente a Src o Src (T338I) completa recombinante en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 200  $\mu$ M (2,5  $\mu$ Ci de g-32P-ATP) y 0,5 mg/ml de BSA. Se usa el sustrato peptídico optimizado de la familia de quinasas Src EIYGEFCKK como fosfoaceptor (200  $\mu$ M). Las reacciones se terminan con unas gotas en láminas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantificó mediante *fosforimaging*.

#### Ejemplo 15: Ensayos de expresión y de inhibición de la DNA-PK (DNAK)

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa DNAK pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia. La DNA-PK puede adquirirse en Promega y ensayarse mediante el uso del Sistema de Ensayo de DNA-PK (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

#### Ejemplo 16: Ensayos de expresión y de inhibición de la mTOR

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la mTor

pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente a la mTOR recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 2,5 mM, Tween al 0,01%, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-32P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usó PHAS-1/4EBP1 recombinante de rata (Calbiochem; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminan con unas gotas en nitrocelulosa, que se lava con NaCl 1 M / ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

Hay disponibles comercialmente otros kits o sistemas comerciales para el ensayo de la actividad de la mTOR. Por ejemplo, se puede usar el ensayo LanthaScreen™ Kinase de Invitrogen para ensayar los inhibidores de la mTOR dados a conocer en el presente documento. Este ensayo es una plataforma de FRET resuelto en el tiempo que mide la fosforilación de 4EBP1 marcado con GFP por parte de la quinasa mTOR. La reacción de la quinasa se realiza en una placa de microtitulación de 384 pocillos blanca. El volumen de reacción total es de 20 μl por pocillo y la composición del tampón de reacción es HEPES 50 mM a pH 7,5, polisorbato 20 al 0,01%, EGTA 1 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM y DTT 2 mM. En la primera etapa, cada pocillo recibe 2 μl del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido al 20% dando como resultado una concentración final del 2% de DMSO. Después se añaden 8 μl de mTOR diluida en tampón de reacción a cada pocillo para una concentración final de 60 ng/ml. Para iniciar la reacción se añaden a cada pocillo 10 μl de una mezcla de ATP / GFP-4EBP1 (diluida en tampón de reacción) para una concentración final de ATP de 10 μM y GFP-4EBP1 0,5 μM. La placa se cierra herméticamente y se incuba durante 1 hora a la temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de 10 μl a cada pocillo de una mezcla de anticuerpo 4EBP1 Tb-anti-pT46 / EDTA (diluida en tampón de TR-FRET) para una concentración final de 1,3 nM de anticuerpo y 6,7 mM de EDTA. La placa se cierra herméticamente, se incuba durante 1 hora a la temperatura ambiente y después se lee con un lector de placas configurado para LanthaScreen™ TR-FRET. Se analizan los datos y se generan las CI50 mediante el uso de GraphPad Prism 5.

#### **Ejemplo 17: Ensayos de expresión y de inhibición del receptor de crecimiento endotelial vascular**

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente al receptor del VEGF pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente al dominio recombinante de la quinasa del receptor del KDR (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BME al 0,1%, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-32P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usa poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminan con unas gotas en nitrocelulosa, que se lava con NaCl 1 M / ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### **Ejemplo 18: Ensayos de expresión y de inhibición del receptor de efrina B4 (EphB4)**

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente al EphB4 pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente al dominio recombinante de la quinasa del receptor de la efrina B4 (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BME al 0,1%, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-32P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminan con unas gotas en nitrocelulosa, que se lava con NaCl 1 M / ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### **Ejemplo 19: Ensayos de expresión y de inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)**

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa del EGFR pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente al dominio recombinante de la quinasa del receptor del EGF (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BME al 0,1%, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-32P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminan con unas gotas en nitrocelulosa, que se lava con NaCl 1 M / ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### **Ejemplo 20: Ensayos de expresión y de inhibición del ensayo KIT**

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa KIT pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente al dominio recombinante de la quinasa KIT (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-32P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2

mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminan con unas gotas en nitrocelulosa, que se lava con NaCl 1 M / ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### 5 Ejemplo 21: Ensayos de expresión y de inhibición de la RET

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa RET pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente al dominio recombinante de la quinasa RET (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 25 DTT 2,5 mM, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-<sup>32</sup>P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usa el sustrato peptídico optimizado de Abl EAIYAAPFAKKK como fosfoaceptor (200 μM). Las reacciones se terminan con unas gotas en láminas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### 15 Ejemplo 22: Ensayos de expresión y de inhibición del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa del PDGFR pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente al dominio recombinante de la quinasa del receptor PDG (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2,5 mM, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-<sup>32</sup>P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usa el sustrato peptídico optimizado de Abl EAIYAAPFAKKK como fosfoaceptor (200 μM). Las reacciones se terminan con unas gotas en láminas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### 25 Ejemplo 23: Ensayos de expresión y de inhibición de la quinasa de tirosina 3 relacionada con FMS (FLT-3)

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa FLT-3 pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente al dominio recombinante de la quinasa FLT-3 (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2,5 mM, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-<sup>32</sup>P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usa el peptídico optimizado de Abl EAIYAAPFAKKK como fosfoaceptor (200 μM). Las reacciones se terminan con unas gotas en láminas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### 35 Ejemplo 24: Ensayos de expresión y de inhibición de la quinasa de tirosina del receptor TEK (TIE2)

La actividad cruzada o la ausencia de la misma de uno o más compuestos de la presente invención frente a la quinasa TIE2 pueden medirse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia o según los métodos dados a conocer a continuación. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensayarse frente al dominio recombinante de la quinasa TIE2 (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 10 μM (2,5 μCi de μ-<sup>32</sup>P-ATP) y 3 μg/ml de BSA. Se usa poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminan con unas gotas en nitrocelulosa, que se lava con NaCl 1 M / ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, de 5 - 10 minutos cada una). Las láminas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante *fosforimaging*.

#### 40 Ejemplo 25: Ensayo de activación y proliferación de linfocitos B

La capacidad de uno o más de los compuestos en cuestión para inhibir la activación y la proliferación de los linfocitos B se determina de acuerdo con los procedimientos habituales conocidos en la materia. Por ejemplo, se establece un ensayo de proliferación celular *in vitro* que mide la actividad metabólica de las células vivas. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos mediante el uso de una reducción con azul de Alamar. Se purifican linfocitos B esplénicos Balb/c en un gradiente de Ficoll-Paque™ PLUS seguido de la separación magnética de las células mediante el uso de un kit de aislamiento celular MACS B (Miletenyi). Las células se colocan en placas en 90 μl a 50.000 células/pocillo en medio de linfocitos B (RPMI + FBS al 10% + Pen / Estrep + bME 50 μM + HEPES 5 mM). Se diluye un compuesto dado a conocer en el presente documento en medio de linfocitos B y se añade a un volumen de 10 μl. Las placas se incuban durante 30 min a 37°C y con un 5% de CO<sub>2</sub> (concentración final de DMSO del 0,2%). Después se añaden 50 μl de un cóctel de estimulación de linfocitos B que contiene bien 10 μg/ml de LPS o bien 5 μg/ml de F(ab')<sub>2</sub> de burro anti-IgM de ratón más 2 ng/ml de IL4 recombinante de ratón en medio de linfocitos B. Las placas se incuban durante 72 horas a 37°C y con un 5% CO<sub>2</sub>. Se añade un volumen de 15 μl de reactivo azul de Alamar a cada pocillo y las placas se incuban durante 5 horas a 37°C y con un 5% de CO<sub>2</sub>. La fluorescencia del azul de Alamar se lee a 560Ex / 590Em, y los valores de la CI<sub>50</sub> o de la EC<sub>50</sub> se calculan

mediante el uso de GraphPad Prism 5.

#### **Ejemplo 26: Ensayo de proliferación de la línea celular tumoral**

5 La capacidad de uno o más de los compuestos en cuestión para inhibir la proliferación de la línea celular tumoral se determina de acuerdo con los procedimientos habituales conocidos en la materia. Por ejemplo, puede llevarse a cabo un ensayo de proliferación celular *in vitro* para medir la actividad metabólica de las células vivas. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos mediante el uso de una reducción con azul de Alamar. Las líneas celulares tumorales humanas se obtienen del ATCC (por ejemplo, MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3), se hacen crecer hasta confluencia en matraces T75, se tripsinizan con tripsina al 0,25%, se lavan una vez con medio celular tumoral (DMEM + FBS al 10%), y se colocan en placas en 90 µl a 5.000 células/pocillo en medio celular tumoral. Se diluye un compuesto dado a conocer en el presente documento en medio celular tumoral y se añade a un volumen de 10 µl. Las placas se incuban durante 72 horas a 37°C y con un 5% de CO<sub>2</sub>. Se añade un volumen de 10 µl de reactivo azul de Alamar a cada pocillo y las placas se incuban durante 3 horas a 37°C y con un 5% de CO<sub>2</sub>. La fluorescencia del azul de Alamar se lee a 560Ex / 590Em, y los valores de la CI50 se calculan mediante el uso de GraphPad Prism 5.

#### **Ejemplo 27: Actividad antitumoral *in vivo***

20 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser evaluados en un conjunto de modelos tumorales humanos y murinos.

Modelos tumorales resistentes al paclitaxel

25 *1. Modelo de carcinoma de ovario derivado clínicamente.*

Este modelo de tumor establece a partir de una biopsia tumoral de un paciente con cáncer de ovario. La biopsia tumoral se toma del paciente.

30 Los compuestos descritos en el presente documento se administran a ratones lampiños portadores de tumores estadificados mediante el uso de un programa de x 5 cada 2 días.

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

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

40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser administrados a ratones portadores de tumores estadificados en un programa de x 5 cada 2 días.

*3. Xenoinjerto de carcinoma de colon humano HCT116/VM46 (de resistencia multifarmacológica).*

45 El HCT116/VM46 es un carcinoma de colon de resistencia MDR desarrollado a partir de la línea parental sensible HCT116. *In vivo*, crecido en ratones lampiños, el HCT116/VM46 ha demostrado coherentemente una elevada resistencia al paclitaxel.

50 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser administrados a ratones portadores de tumores estadificados en un programa de x 5 cada 2 días.

*5. Modelo de sarcoma murino M5076*

55 El M5076 es un fibrosarcoma de ratón que es inherentemente resistente al paclitaxel *in vivo*.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser administrados a ratones portadores de tumores estadificados en un programa de x 5 cada 2 días.

60 Puede usarse uno o más compuestos de la invención en combinación con otros agentes terapéuticos *in vivo* en los xenoinjertos de carcinoma de colon humano con resistencia multifarmacológica HCT/VM46 o cualquier otro modelo conocido en la materia, incluyendo los descritos en el presente documento.

#### **Ejemplo 28: Ensayo de estabilidad microsomal**

65 La estabilidad de uno o más de los compuestos en cuestión se determina de acuerdo con los procedimientos habituales conocidos en la materia. Por ejemplo, la estabilidad de uno o más de los compuestos en cuestión se

establece mediante un ensayo *in vitro*. En particular, se establece un ensayo de estabilidad microsomal *in vitro* que mide la estabilidad de uno o más de los compuestos en cuestión cuando reaccionan con microsomas hepáticos de ratón, de ratas o humanos. La reacción de los microsomas con los compuestos se lleva a cabo en un tubo de Eppendorf de 1,5 ml. Cada tubo contiene 0,1  $\mu\text{l}$  de NADPH a 10,0 mg/ml; 75  $\mu\text{l}$  de 20,0 mg/ml de microsomas hepáticos de ratón, de ratas o humanos; 0,4  $\mu\text{l}$  de tampón de fosfato 0,2 M y 425  $\mu\text{l}$  de ddH<sub>2</sub>O. El tubo de control negativo (sin NADPH) contiene 75  $\mu\text{l}$  de 20,0 mg/ml de microsomas hepáticos de ratón, de ratas o humanos; 0,4  $\mu\text{l}$  de tampón de fosfato 0,2 M y 525  $\mu\text{l}$  de ddH<sub>2</sub>O. La reacción se inicia mediante la adición de 1,0  $\mu\text{l}$  de compuesto de ensayo 10,0 mM. Los tubos de reacción se incuban a 37°C. Se recogen 100  $\mu\text{l}$  de muestra en un nuevo tubo de Eppendorf que contiene 300  $\mu\text{l}$  de metanol frío a los 0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos de la reacción. Las muestras se centrifugan a 15.000 rpm para eliminar las proteínas. El sobrenadante de la muestra centrifugada se transfiere a un tubo nuevo. La concentración del compuesto estable después de la reacción con el microsoma del sobrenadante se mide mediante una cromatografía líquida / espectrometría de masas (CL-EM).

#### Ejemplo 29: Ensayo de estabilidad plasmática

La estabilidad de uno o más de los compuestos en cuestión se determina de acuerdo con los procedimientos habituales conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, Rapid Commun. Mass Spectrom., 10: 1019 - 1026. El siguiente procedimiento es un ensayo de HPLC-EM/EM que usa plasma humano; también hay disponibles otras especies que incluyen mono, perro, rata y ratón. Se descongela plasma humano congelado heparinizado en un baño de agua fría y se rota durante 10 minutos a 2.000 rpm a 4°C antes de su uso. Se añade un compuesto en cuestión desde una solución madre 400  $\mu\text{M}$  a una alícuota calentada previamente de plasma para dar un volumen final de ensayo de 400  $\mu\text{l}$  (o de 800  $\mu\text{l}$  para la determinación de la semivida), que contiene compuesto de ensayo 5  $\mu\text{M}$  y un 0,5% de DMSO. Las reacciones se incuban con agitación durante 0 minutos, y 60 minutos a 37°C, o durante 0, 15, 30, 45 y 60 minutos a 37°C para la determinación de la semivida. Las reacciones se detienen mediante la transferencia de 50  $\mu\text{l}$  de la mezcla de centrifugación a 200  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo enfriado en hielo y se mezclan con agitación durante 5 minutos. Las muestras se centrifugan a 6.000 x g durante 15 minutos a 4°C y se retiran 120  $\mu\text{l}$  de sobrenadante a tubos limpios. Después las muestras se evaporan a sequedad y se someten a un análisis mediante una HPLC-EM/EM.

Cuando se desee, se ensayan simultáneamente uno o más compuestos de control o de referencia (5 mM) junto con los compuestos de ensayo: un compuesto, la propoxicaína, con una baja estabilidad plasmática y otro compuesto, la propantelina, con una estabilidad plasmática intermedia.

Las muestras se reconstituyen en acetonitrilo / metanol / agua (1/1/2, v/v/v) y se analizan a través de una (RP)HPLC50 EM/EM mediante el uso de la monitorización de la reacción seleccionada (SRM). Las condiciones de la HPLC consisten en una bomba binaria de CL con automuestreador, un modo mixto, C12, una columna de 2 x 20 mm y un programa en gradiente. Las áreas de pico correspondientes a los analitos son registradas mediante una HPLCEM/ EM. La proporción de compuesto parental remanente después de 60 minutos con respecto a la cantidad remanente en el momento cero, expresada como un porcentaje, se indica como la estabilidad plasmática. En el caso de la determinación de la semivida, la semivida es estimada a partir de la pendiente del intervalo lineal inicial de la curva logarítmica del remanente de compuesto (%) frente al tiempo, asumiendo una cinética de primer orden.

#### Ejemplo 30: Estabilidad química

La estabilidad química de uno o más de los compuestos en cuestión se determina de acuerdo con los procedimientos habituales conocidos en la materia. A continuación se detalla un ejemplo de procedimiento para la determinación de la estabilidad química de un compuesto en cuestión. El tampón usado por defecto para el ensayo de estabilidad química es solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4; pueden usarse otros tampones adecuados. Se añade un compuesto en cuestión desde una solución madre 100  $\mu\text{M}$  a una alícuota de PBS (por duplicado) para dar un volumen final de ensayo de 400  $\mu\text{l}$ , que contiene el compuesto de ensayo 5  $\mu\text{M}$  y DMSO al 1% (para la determinación de la semivida se prepara un volumen total de muestra de 700  $\mu\text{l}$ ). Las reacciones se incuban con agitación durante 0 minutos y 24 horas a 37°C; para la determinación de la semivida las muestras se incuban durante 0, 2, 4, 6 y 24 horas. Las reacciones se detienen añadiendo inmediatamente 100  $\mu\text{l}$  de la mezcla de incubación a 100  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo y agitando vorticialmente durante 5 minutos. Después las muestras se almacenan a -20°C hasta su análisis mediante una HPLC-EM/EM. Cuando se desee, se ensaya simultáneamente un compuesto de control o un compuesto de referencia tal como cloramucilo (5  $\mu\text{M}$ ) con un compuesto en cuestión de interés, ya que este compuesto es muy hidrolizado en el transcurso de 24 horas. Las muestras se analizan a través de una (RP)HPLC-EM/EM mediante el uso de la monitorización de la reacción seleccionada (SRM). Las condiciones de la HPLC consisten en una bomba binaria de CL con automuestreador, un modo mixto, C12, una columna de 2 x 20 mm y un programa en gradiente. Las áreas de pico correspondientes a los analitos son registradas mediante una HPLC-EM/EM. La proporción de compuesto parental remanente después de 24 horas con respecto a la cantidad remanente en el momento cero, expresada como un porcentaje, se indica como la estabilidad química. En el caso de la determinación de la semivida, la semivida es estimada a partir de la pendiente del intervalo lineal inicial de la curva logarítmica del remanente de compuesto (%) frente al tiempo, asumiendo una cinética de primer orden.

**Ejemplo 31: Ensayo de la quinasa Akt**

Las células que comprenden los componentes de la ruta Akt / mTOR, incluyendo, pero no se limitan a, mioblastos L6, linfocitos B-ALL, linfocitos B, linfocitos T, células de leucemia, células de médula ósea, células transducidas p190, células positivas para el cromosoma de Filadelfia (Ph+) y fibroblastos embrionarios de ratón, se hacen crecer normalmente en medio de crecimiento celular tal como DMEM complementado con suero bovino fetal y/o antibióticos, y se hacen crecer hasta confluencia.

Con objeto de comparar el efecto de uno o más de los compuestos dados a conocer en el presente documento sobre la activación de la Akt, dichas células se dejan sin suero durante una noche y se incuban con uno o más de los compuestos dados a conocer en el presente documento, o con aproximadamente un 0,1 de% DMSO durante entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 1 hora antes de la estimulación con insulina (por ejemplo, 100 nM) durante aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 1 hora. Las células se lisan raspando con tampón de lisis enfriado en hielo que contiene detergentes tales como dodecil sulfato de sodio e inhibidores de la proteasa (por ejemplo, PMSF). Después de poner en contacto las células con el tampón de lisis, la solución se somete a ultrasonidos brevemente, se aclara mediante centrifugación, se resuelve mediante una SDS-PAGE, se transfiere a nitrocelulosa o a PVDF y se inmunotransfiere mediante el uso de anticuerpos contra fosfo-Akt S473, fosfo-Akt T308, Akt y  $\beta$ -actina (Cell Signaling Technologies).

Los resultados demuestran que uno o más compuestos de la presente divulgación inhiben la fosforilación estimulada por la insulina de la Akt en la S473. Alternativamente, algunos de los compuestos dados a conocer en el presente documento inhiben adicionalmente la fosforilación estimulada por la insulina de la Akt en la T308. Dicha clase de compuestos puede inhibir la Akt más eficazmente que la rapamicina y puede ser indicativo de inhibidores de la mTORC2 o de inhibidores de las quinasas cascada arriba, tales como la PI3K o la Akt.

**Ejemplo 32: Señalización de la quinasa en la sangre**

La señalización PI3K / Akt / mTor se mide en células sanguíneas mediante el uso del método *phosflow* (Methods Enzymol. 2007; 434: 131 - 54). La ventaja de este método es que es por naturaleza un ensayo de células individuales, por lo que puede detectarse la heterogeneidad celular más que los promedios de población. Esto permite la detección simultánea de estados de señalización en diferentes poblaciones definidos por otros marcadores. El *phosflow* también es muy cuantitativo. Para ensayar los efectos de uno o más de los compuestos dados a conocer en el presente documento, se estimulan esplenocitos no fraccionados, o células mononucleares de sangre periférica, con anti-CD3 para iniciar la señalización de los receptores de los linfocitos T. Después las células se fijan y se tiñen para comprobar los marcadores superficiales y las fosfoproteínas intracelulares. Se espera que los inhibidores dados a conocer en el presente documento inhiban la fosforilación mediada por anti-CD3 de las S473 y S6 de la Akt, mientras que la rapamicina inhibe la fosforilación de la S6 y promueve la fosforilación de la Akt en las condiciones ensayadas.

De forma análoga, se incuban alícuotas de sangre completa durante 15 minutos con vehículo (por ejemplo, un 0,1% de DMSO) o inhibidores de la quinasa a varias concentraciones, antes de la adición de los estímulos para reticular el receptor de los linfocitos T (TCR) (anti-CD3 con anticuerpo secundario) o el receptor de los linfocitos B (BCR) mediante el uso de anticuerpo anti-cadena ligera kappa (fragmentos Fab'2). Después de aproximadamente 5 y 15 minutos, las muestras se fijan (por ejemplo, con paraformaldehído frío al 4%) y se usan para el *phosflow*. Se usa una tinción superficial para distinguir los linfocitos T y B mediante el uso de anticuerpos dirigidos a los marcadores de la superficie celular que son conocidos en la materia. El nivel de fosforilación de los sustratos de las tiras tales como Akt y S6 se miden entonces mediante la incubación de las células fijadas con anticuerpos marcados específicos para las isoformas fosforiladas de estas proteínas. Después se analiza la población de células mediante una citometría de flujo.

**Ejemplo 33: Ensayo de formación de colonias**

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

Alternativamente, se obtienen células mononucleares de sangre periférica humana a partir de pacientes positivos (Ph+) y negativos (Ph-) para el cromosoma Filadelfia tras un diagnóstico inicial o una recaída. Las células vivas se aíslan y se enriquecen en linfocitos B madre CD19+ CD34+. Después de un cultivo líquido durante una noche, las células se colocan en placas en methocult GF+ H4435, Stem Cell Technologies) complementado con citocinas (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ligando Flt3 y eritropoyetina) y varias concentraciones de agentes quimioterapéuticos conocidos, junto con algunos compuestos de la presente divulgación. Las colonias se cuentan con un microscopio 12 - 14 días después. Este método puede usarse para ensayar evidencias de una actividad aditiva o sinérgica.

**Ejemplo 34: Efecto *in vivo* de los inhibidores de la quinasa sobre células leucémicas**

Los ratones receptores hembras son irradiados letalmente con una fuente de g en dos dosis con aproximadamente 4 h de diferencia con aproximadamente 5 Gy cada una. Aproximadamente 1 h después de la segunda dosis de radiación, a los ratones se les inyecta por vía i.v. aproximadamente  $1 \times 10^6$  células de leucémicas (por ejemplo, humanas o murinas Ph+, o células de médula ósea transducidas p190). Estas células son administradas junto con una dosis radioprotectora de aproximadamente  $5 \times 10^6$  de células de médula ósea normales de ratones donantes de 3 - 5 semanas de edad. A los receptores se les administran antibióticos en el agua y se les monitoriza diariamente.

Los ratones que cayeron enfermos después de aproximadamente 14 días son sacrificados y se recogen los órganos linfoides para su análisis. El tratamiento con el inhibidor de la quinasa comienza aproximadamente 10 días después de la inyección de las células leucémicas, y continúa diariamente hasta que el ratón se pone enfermo o durante un máximo de aproximadamente 35 días después del trasplante. Los inhibidores son administrados mediante una sonda oral.

Se recogen células de sangre periférica aproximadamente en el día 10 (previo al tratamiento) y después del sacrificio (después del tratamiento), se ponen en contacto con anticuerpos marcados anti-hCD4 y se cuentan mediante citometría de flujo. Este método puede usarse para demostrar que el efecto sinérgico de uno o más de los compuestos dados a conocer en el presente documento junto con los agentes quimioterapéuticos conocidos reduce significativamente el recuento de células sanguíneas leucémicas en comparación con el tratamiento únicamente con los agentes quimioterapéuticos conocidos (por ejemplo, Gleevec) en las condiciones ensayadas.

**Ejemplo 35: Tratamiento del modelo de ratón de enfermedad de lupus**

Los ratones que carecen del receptor inhibidor FcγRIIb que se opone a la señalización de la PI3K en los linfocitos B desarrollan un lupus con una elevada penetración. Los ratones inactivados para FcγRIIb (R2KO, Jackson Labs) son considerados un modelo válido de la enfermedad humana, ya que algunos pacientes de lupus muestran una expresión o una función disminuida del FcγRIIb (S. Bolland y J. V. Ravteck 2000. *Immunity* 12: 277 - 285).

Los ratones R2KO desarrollan una enfermedad similar al lupus con anticuerpos anti-nucleares, glomerulonefritis y proteinuria aproximadamente a los 4 - 6 meses de edad. Para estos experimentos se usó el análogo de rapamicina RAD001 (disponible en LC Laboratories) como compuesto de referencia y se administró por vía oral. Se ha demostrado que este compuesto mejora los síntomas del lupus en el modelo B6.Sle1z.Sle3z (T. Wu *et al.* *J. Clin Invest.* 117: 2186 - 2196).

Los ratones del modelo de enfermedad de lupus tales como R2KO, BXSB o MLR / lpr se tratan aproximadamente a los 2 meses de edad, aproximadamente durante aproximadamente dos meses. A los ratones se les administran unas dosis de: vehículo, RAD001 aproximadamente a 10 mg/kg, o los compuestos dados a conocer en el presente documento desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 500 mg/kg. Se obtienen muestras de sangre y orina aproximadamente a lo largo del período de ensayo, y se ensayan para comprobar los anticuerpos antinucleares (en diluciones de suero) o la concentración de proteínas (en orina). También se ensayan sólo para comprobar los anticuerpos anti-ADNmc y los anticuerpos anti-ADNbc mediante un ELISA. Los animales son sacrificados el día y se recogen los tejidos para medir el peso del bazo y la patología renal. La glomerulonefritis se evalúa en secciones renales teñidas con H & E. Se estudian otros animales durante aproximadamente dos meses después del cese del tratamiento, mediante el uso de los mismos criterios de valoración.

Este modelo establecido en la materia puede emplearse para demostrar que los inhibidores de la quinasa dados a conocer en el presente documento pueden suprimir o retrasar la aparición de los síntomas del lupus en el modelo de enfermedad de lupus en ratón.

**Ejemplo 36: Ensayo de trasplante de médula ósea murina**

Los ratones receptores hembras son irradiados letalmente con una fuente de rayos γ. Aproximadamente 1 h después de la dosis de radiación se les inyectan a los ratones aproximadamente  $1 \times 10^6$  células leucémicas de cultivos transducidos p190 de pase temprano (por ejemplo, según se describe en *Cancer Genet Cytogenet.* Agosto de 2005; 161 (1): 51 - 6). Estas células son administradas junto con una dosis radioprotectora de aproximadamente  $5 \times 10^6$  de células de médula ósea normal de ratones donantes de 3 - 5 semanas de edad. A los receptores se les administran antibióticos en el agua y se monitorizan diariamente. Los ratones que cayeron enfermos después de aproximadamente 14 días son sacrificados y se recogen los órganos linfoides para una citometría de flujo y/o un enriquecimiento magnético. El tratamiento comienza aproximadamente el día 10 y continúa diariamente hasta que el ratón cae enfermo, o después de un máximo de aproximadamente 35 días después del trasplante. Los fármacos son administrados mediante una sonda oral (p.o.). En un experimento preliminar se identifica una dosis de quimioterapéutico que no es curativa pero retrasa la aparición de la leucemia aproximadamente una semana o menos; los controles son tratados con vehículo o tratados con agente quimioterapéutico, que previamente se ha demostrado que retrasa pero que no cura la leucemiogénesis en este modelo (por ejemplo, imatinib a

aproximadamente 70 mg/kg dos veces al día). Para la primera fase se usan células p190 que expresan eGFP, y el análisis postmortem se limita al recuento del porcentaje de células leucémicas en la médula ósea, el bazo y los nódulos linfáticos (LN) mediante una citometría de flujo. En la segunda fase se usan células p190 que expresan una forma anura del CD4 humano y el análisis postmortem incluye la clasificación magnética de las células hCD4+ del bazo seguida de un análisis por inmunotransferencia de los criterios de valoración de señalización clave: p Akt -T308 y S473; pS6 y p4EBP-1. Como controles para la detección por inmunotransferencia se incuban las células clasificadas en presencia o en ausencia de los inhibidores de la quinasa de la presente divulgación antes de la lisis. Opcionalmente, se usa un "phosflow" para detectar las pAkt-S473 y pS6-S235/236 en las células operadas por hCD4 sin una clasificación previa. Estos estudios de señalización son particularmente útiles si, por ejemplo, los ratones tratados farmacológicamente no han desarrollado una leucemia clínica en el punto temporal del día 35. Se generan las representaciones gráficas de Kaplan-Meier de supervivencia y se realiza el análisis estadístico de acuerdo con los métodos conocidos en la materia. Los resultados de las células p190 son analizados individualmente, así como de forma acumulada.

Se obtienen semanalmente muestras de sangre periférica (100 - 200 µl) de todos los ratones, comenzando el día 10 inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Se usa el plasma para la medición de las concentraciones farmacológicas, y las células son analizadas para comprobar los marcadores de leucemia (eGFP o hCD4) y los biomarcadores de señalización según se describe en el presente documento.

Este ensayo general conocido en la materia puede usarse para demostrar que pueden usarse dosis terapéuticas eficaces de los compuestos dados a conocer en el presente documento para la inhibición de la proliferación de las células leucémicas.

**Ejemplo 37: Ensayo de TNP-Ficoll de activación de linfocitos B independientes de linfocitos T**

Para ensayar los efectos de los compuestos de la presente invención en la supresión de la producción de anticuerpos independiente de los linfocitos T, se usó el ensayo de activación de los linfocitos B de TNP-Ficoll según se describe en el presente documento. Los compuestos de la presente invención se disolvieron en un vehículo apropiado (por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona al 5%, polietilenglicol 400 al 85%, Solutor al 10%). Los compuestos se administraron por vía oral aproximadamente 1 h antes del tratamiento con TNP-Ficoll a ratones de 4 - 10 semanas de edad. Para estudiar los efectos de los compuestos sobre la activación de los linfocitos B, se agrupó un conjunto de ratones de acuerdo con la siguiente tabla:

Grupo n.º	Ratas/grupo	Comp. tratado	Grupo	Inyección de antígeno en el día -1		Administración del compuesto desde el día -1 al día-7		
				TNP-F	Vía	(mg/kg)	Vía	Régimen
1	4	Vehículo	Antígeno solo	TNP-F				
2	8	-	Antígeno solo	200 ul (0,5 mg/ml)	ip	0	Po	Durante 7 días
3	8	Compuesto n.º 7	referencia			0		
4	8	Compuesto n.º 53	Antígeno + comp.			30		
5	8					1		
6	8					3		
7	8					10		
8	8					30		
						60		

Para los animales del grupo 1, y ocho animales de los grupos 2 a 7, fueron sacrificados con CO<sub>2</sub> 2 horas después de la última administración de compuesto el día 7. Inmediatamente se recogió sangre mediante cardiopunción y se mantuvo a 37°C durante 1 h para que coagulara, seguido de una incubación durante una noche a 4°C para permitir la contracción del coágulo. Al día siguiente se recogió el suero por decantación y centrifugación a 3.000 rpm durante 10 min. Después el suero recogido se congeló a -80°C para futuros análisis.

Las muestras de suero fueron analizadas para comprobar los títulos de anticuerpo anti-TNP mediante un ELISA según se describe en el presente documento. Se recubrió el TNP-BSA en una placa de microtitulación Nunc Maxisorb a 100 µl/pocillo una concentración de 10 µg/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS). La placa de Maxisorb se incubó durante 1,5 horas a la temperatura ambiente y la solución se eliminó. Se añadieron a cada pocillo 200 µl/pocillo de tampón de bloqueo (por ejemplo, BSA al 1% en PBS) y se incubó 1 h a la temperatura ambiente. La placa se lavó una vez con 200 µl/pocillo de Tween-20 al 0,05% en PBS (tampón de lavado). Se añadió una dilución 1:2 de suero de cada ratón en tampón de bloqueo a cada pocillo de la primera columna (1) de la placa de microtitulación. El suero de cada pocillo de la columna 1 se diluyó después 3 veces con tampón de bloqueo y se añadió a la columna 2. El suero de cada pocillo de la columna 2 se diluyó después 3 veces con tampón de bloqueo y se añadió a la columna 3. El procedimiento se repitió lo largo de las doce columnas de la placa de microtitulación. La placa de microtitulación se incubó 1 h a la temperatura ambiente. Se eliminó el suero de la placa y la placa se lavó

tres veces con tampón de lavado. En cada pocillo se añadieron 100  $\mu$ l/pocillo de IgG3-HRP de cabra anti-ratón diluida a 1:250 en tampón de bloqueo y se incubó 1 h a la temperatura ambiente. La IgG3-HRP anti-ratón se eliminó de la placa de microtitulación y la placa se lavó seis veces con tampón de lavado. En cada pocillo se añadió el sustrato de la HRP (200  $\mu$ l de solución de ABTS + 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 10 ml de tampón de citrato) a 100  $\mu$ l/pocillo, se incubó 2 - 20 minutos en la oscuridad y se determinó la cantidad de IgG3 anti-TNP espectrofotométricamente a 405 nm. De forma análoga, se determinaron la IgM anti-TNP y los Ab anti-TNP totales mediante el uso de IgM-HRP anti-ratón y de Ig-HRP anti-ratón, respectivamente.

Los resultados mostrados en la figura 2 muestran adicionalmente que en las condiciones ensayadas, los compuestos n.º 7 y n.º 53 muestran unas reducciones de 3,4 y de 6,5 veces, respectivamente, en los niveles de IgG3 con respecto a los ratones con control de vehículo a un nivel de dosis de 30 mg/kg. La figura 2 muestra adicionalmente que el compuesto n.º 53 muestra una reducción de 29,9 veces en los niveles de IgG3 con respecto a los ratones con control de vehículo al nivel de dosis de 60 mg/kg en las condiciones ensayadas.

### 50 Ejemplo 38: Ensayo de desarrollo de artritis inducida por colágeno de tipo II en rata

Con objeto de estudiar los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la enfermedad de artritis autoinmune se usó un modelo de artritis de desarrollo inducido por colágeno. A ratas Lewis hembras se les administraron inyecciones de colágeno el día 0. El colágeno bovino de tipo II se preparó en forma de una solución de 4 mg/ml en ácido acético 0,01 N. Se emulsionaron volúmenes iguales de colágeno y de coadyuvante incompleto de Freund mediante una mezcla manual hasta que una microesfera del material emulsionado mantiene su forma en agua. Cada roedor recibió una inyección de 300  $\mu$ l de la mezcla en cada momento de inyección repartida en tres puntos subcutáneos de la espalda.

La administración oral del compuesto comenzó el día 0 y continuó hasta el día 16 con vehículo (5% de NMP, 85% de PEG 400, 10% de Solutol) o los compuestos de la presente invención en vehículo o en control (por ejemplo, metotrexato) a unos intervalos diarios de 12 horas. Las ratas se pesaron los días 0, 3, 6, 9 - 17 y se tomaron mediciones con calibre de los tobillos los días 9 - 17. Se registraron los pesos corporales finales y después los animales fueron sacrificados el día 17. Después de sacrificarlos se extrajo sangre y se extirparon las extremidades posteriores y las rodillas. La sangre fue tratada adicionalmente para experimentos de farmacocinética así como en un ensayo de ELISA de anticuerpos anti-colágeno de tipo II. Las extremidades posteriores se pesaron y después las rodillas se conservaron en formalina al 10%. Las patas y las rodillas fueron posteriormente procesadas para microscopía. Los hígados, bazo y timos también se pesaron. Los nervios ciáticos se prepararon para histopatología.

Las articulaciones de la rodilla y del tobillo se fijaron durante 1 - 2 días y se descalcificaron durante 4 - 5 días. Las articulaciones del tobillo se cortaron longitudinalmente por la mitad, las rodillas se cortaron por la mitad de lo largo del plano frontal. Después las articulaciones se procesaron, se incluyeron, se seccionaron y se tificaron con azul de toluidina. La calificación de las articulaciones se realizó de acuerdo con los siguientes criterios:

#### 40 *Inflamación de rodilla y tobillo*

0 = normal

1 = infiltración mínima de células inflamatorias en el sinovio / tejido periarticular

2 = infiltración leve

3 = infiltración moderada con edema moderado

4 = infiltración notable con edema notable

5 = infiltración grave con edema grave

#### 55 *Pannus del tobillo*

0 = normal

1 = infiltración mínima del pannus en el cartílago y el hueso subcondrial

2 = infiltración leve (< 1/4 de la tibia o los tarsales en zonas marginales)

3 = infiltración moderada (entre 1/4 y 1/3 de la tibia o los tarsales pequeños afectados en zonas marginales)

4 = infiltración notable (1/2 - 3/4 de la tibia o los tarsales en zonas marginales)

## ES 2 647 163 T3

5 = infiltración grave (> 3/4 de la tibia o los tarsales en zonas marginales, grave distorsión de la arquitectura global)

### *Pannus de la rodilla*

5 0 = normal

1 = infiltración mínima del pannus en el cartílago y el hueso subcondrial

10 2 = infiltración leve (se extiende hasta más de 1/4 de la superficie o del área subcondrial de la tibia o del fémur)

3 = infiltración moderada (se extiende hasta > 1/4 pero < 1/2 de la superficie o del área subcondrial de la tibia o del fémur)

15 4 = infiltración notable (se extiende desde 1/2 hasta 3/4 de la superficie tibial o femoral)

5 = infiltración grave (cubre > 3/4 de la superficie)

### *Daños en el cartílago (tobillo, énfasis en los tarsales pequeños)*

20 0 = normal

1 = mínimo = pérdida entre mínima y leve de la tinción con azul de toluidina sin ninguna pérdida obvia de condrocitos ni alteraciones en el colágeno

25 2 = leve = pérdida leve de la tinción con azul de toluidina con leves pérdidas localizadas (superficiales) de condrocitos y/o alteraciones en el colágeno

30 3 = moderada = pérdida moderada de la tinción con azul de toluidina unas pérdidas moderadas multifocales (profundas hasta la zona intermedia) de condrocitos y/o alteraciones en el colágeno, los tarsales más pequeños afectados hasta una profundidad de 1/2 - 3/4

35 4 = notable = pérdida notable de la tinción con azul de toluidina con una notable pérdida multifocal (profundidad hasta la zona profunda) de condrocitos y/o alteraciones en el colágeno, 1 o más tarsales pequeños tienen una pérdida completa del grosor del cartílago

5 = grave = grave pérdida difusa de la tinción con azul de toluidina una pérdida multifocal grave (profundidad hasta la línea de calcificación) de condrocitos y/o alteraciones en el colágeno

### *Daños en el cartílago (rodilla, énfasis en los cóndilos femorales)*

40 0 = normal

1 = mínima = pérdida entre mínima y leve de la tinción con azul de toluidina sin ninguna pérdida obvia de condrocitos ni alteraciones en el colágeno

45 2 = leve = pérdida leve de la tinción con azul de toluidina con leves pérdidas localizadas (superficiales) de condrocitos y/o alteraciones en el colágeno

50 3 = moderada = pérdida moderada de la tinción con azul de toluidina con unas pérdidas moderadas entre multifocales y difusas (profundas hasta la zona intermedia) de condrocitos y/o alteraciones en el colágeno

55 4 = notable = pérdida notable de la tinción con azul de toluidina con unas pérdidas notables entre multifocales y difusas (profundidad hasta la zona profunda) de condrocitos y/o alteraciones en el colágeno o en la superficie femoral individual con una pérdida total o prácticamente total

5 = grave = grave pérdida difusa de la tinción con azul de toluidina con una pérdida multifocal grave (profundidad hasta la línea de calcificación) de condrocitos y/o alteraciones en el colágeno de ambos fémures y/o tibias

### *Resorción ósea (tobillo)*

60 0 = normal

1 = mínima = pequeñas áreas de resorción, no fácilmente apreciables como pocos aumentos, raros osteoclastos

65 2 = leve = áreas de resorción más numerosas, no fácilmente apreciables como pocos aumentos, osteoclastos más numerosos, < 1/4 de la tibia o los tarsales resorbidos en las zonas marginales

3 = moderada = obvia resorción del trabecular medular y del hueso cortical sin defectos en el espesor total de la corteza, pérdida de algunas trabéculas medulares, lesiones apreciables con pocos aumentos, osteoclastos más numerosos, desde 1/4 hasta 1/3 de la tibia o de los tarsales en zonas marginales

5 4 = notable = defectos en todo el espesor del hueso cortical, a menudo con distorsión del perfil del resto de la superficie cortical, notable pérdida del hueso medular, numerosos osteoclastos, 1/2 - 3/4 de la tibia o de los tarsales en zonas marginales

10 5 = grave = defectos en todo el espesor del hueso cortical, a menudo con distorsión del perfil del resto de la superficie cortical, notable pérdida del hueso medular, numerosos osteoclastos, > 3/4 de la tibia o de los tarsales en zonas marginales, grave distorsión de la arquitectura global

*Resorción ósea (rodilla)*

15 0 = normal

1 = mínima = pequeñas áreas de resorción, no fácilmente apreciables con pocos aumentos, raros osteoclastos

20 2 = leve = áreas de resorción más numerosas, pérdida definitiva del hueso subcondrial que implica 1/4 de la superficie tibial o femoral (medial o lateral)

3 = moderada = obvia resorción del hueso subcondrial que implica > 1/4 pero < 1/2 de la superficie tibial o femoral (medial o lateral)

25 4 = notable = obvia resorción del hueso subcondrial que implica > 1/2 pero < 3/4 de la superficie tibial o femoral (medial o lateral)

30 5 = grave = distorsión de toda la articulación debido a una destrucción que implica > 3/4 de la superficie tibial o femoral (medial o lateral)

Los análisis estadísticos de los pesos del cuerpo / extremidad, de los parámetros del AUC de la extremidad y de los parámetros histopatológicos fueron evaluados mediante el uso de una prueba de la *t* de Student u otro apropiado (ANOVA con post-test) con una significación establecida a un nivel de significación del 5%. El porcentaje de inhibición del peso de la extremidad y el AUC se calcularon mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = A - B / A \times 100$$

A = media de la enfermedad de control - media normal

B = media tratada - media normal

45 Los resultados mostrados en la figura 3 muestran el efecto del compuesto n.º 53 a unas dosis de 10, 30 y 60 mg/kg a intervalos de 12 horas sobre el diámetro medio del tobillo con el tiempo en un modelo de rata que desarrolla una artritis inducida por colágeno de tipo II en las condiciones ensayadas. Con respecto al control sólo con vehículo o al control con metotrexato, los compuestos de la presente invención mostraron una reducción significativa en el aumento del diámetro del tobillo inducido por la artritis con el tiempo.

50 Los resultados mostrados en la figura 4 muestran el efecto de los compuestos n.º 7 y n.º 53 sobre la histopatología del tobillo en las categorías de inflamación, pannus, daño en el cartilago y resorción ósea según se ha descrito previamente en las condiciones ensayadas. Los resultados muestran una reducción significativa en una o más de las categorías por parte de uno de los compuestos de la presente invención (es decir, el compuesto n.º 53) en las condiciones ensayadas. La figura 4 muestra adicionalmente que a 60 mg/kg existe una reducción estadísticamente significativa en todas las categorías de histopatología del tobillo para uno de los compuestos de la presente invención (es decir, el compuesto n.º 53) en las condiciones ensayadas. Esto sugiere que uno o más compuestos de la presente invención pueden ser útiles el tratamiento y la reducción de los síntomas de la enfermedad de la artritis.

60 Los resultados mostrados en la figura 5 muestran el efecto de los compuestos n.º 7 y n.º 53 sobre la histopatología de la rodilla en las condiciones ensayadas. Los resultados demuestran una reducción dependiente de la dosis en la histopatología de la rodilla. Esto sugiere que uno o más compuestos de la presente invención pueden ser útiles el tratamiento y la reducción de los síntomas de la enfermedad de la artritis.

65 Los resultados mostrados en la figura 6 muestran el efecto de los compuestos n.º 7 y n.º 53 son los niveles séricos de anti-colágeno de tipo II en las condiciones ensayadas. Los resultados muestran adicionalmente una reducción significativa a los niveles de dosis de 10, 20 y 60 mg/kg en los niveles séricos de anti-colágeno de tipo II para el compuesto n.º 53, lo que sugiere que uno o más compuestos de la presente invención pueden no ser útiles

únicamente en el tratamiento y la reducción de los síntomas de la enfermedad del artritis, sino también puede ser útiles en la inhibición de la propia reacción autoinmune.

Los resultados mostrados en la figura 7 muestran el efecto del compuesto n.º 7 a unas dosis de 10, 30 y 60 mg/kg a intervalos de 12 horas sobre el diámetro medio del tobillo con el tiempo en las condiciones ensayadas. Con respecto al control sólo con vehículo o al control con metotrexato, el compuesto muestra una reducción en el aumento del diámetro del tobillo inducido por la artritis con el tiempo en las condiciones ensayadas. Cuando se ensayaron en el mismo modelo, al menos otros cinco compuestos de la presente invención mostraron una eficacia comparable o incluso mayor.

#### **Ejemplo 39: Ensayo de artritis establecida en rata inducida por colágeno de tipo II**

Con objeto de examinar la eficacia de respuesta a la dosis de los compuestos de la presente invención en la inhibición de la inflamación, la destrucción del cartílago y la resorción ósea de una artritis inducida por colágeno de tipo II establecida en 10 días en ratas, los compuestos se administraron por vía oral diariamente o dos veces al día durante 6 días.

Se anestesiaron ratas Lewis hembras y se les administraron inyecciones de colágeno preparadas y administradas según se describió previamente, el día 0. El día 6, los animales fueron anestesiados y se les administró una segunda inyección de colágeno. Se realizaron mediciones con calibre de las articulaciones del tobillo derecho e izquierdo normales (previas a la enfermedad) el día 9. Los días 10 - 11, la artritis apareció de forma normal y las ratas se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. La distribución aleatoria se realizó después de que el edema de la articulación del tobillo estaba obviamente establecido y existían pruebas claras de una enfermedad bilateral.

Después de seleccionar un animal para su inclusión en el estudio, se inició el tratamiento por vía oral. A los animales se les administraron dosis de vehículo, de control (Enbrel) o de compuesto, dos veces al día o una vez al día (D.V.D. o U.V.D. respectivamente). Las dosis se administraron los días 1 - 6 mediante el uso de un volumen de 2,5 ml/kg (D.V.D.) o de 5 ml/kg (U.V.D.) para las soluciones orales. Las ratas se pesaron los días 1 - 7 una vez establecida la artritis y las mediciones con calibre de los tobillos se realizaron diariamente. Los pesos corporales finales se registraron el día 7 y los animales se sacrificaron.

Los resultados mostrados en la figura 8 muestran una reducción significativa en el aumento del diámetro medio del tobillo con el tiempo para el compuesto n.º 53 con una dosificación de una vez al día en las condiciones ensayadas.

Los resultados de la figura 9 muestran adicionalmente una reducción significativa en el aumento del diámetro medio del tobillo con el tiempo para el compuesto n.º 53 con una dosificación de dos veces al día en las condiciones ensayadas. Esto sugiere que los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la artritis. Cuando se ensayaban en el mismo modelo, al menos otros cinco compuestos de la presente invención mostraban una eficacia comparable o incluso mayor en comparación con el compuesto n.º 53.

#### **Ejemplo 40: Ensayo de artritis inducida por coadyuvante**

##### *Cateterización intratecal de ratas*

A ratas Lewis anestesiadas con isoflurano (de 200 - 250 g) se les implantó un catéter intratecal (IT). Después de un periodo de recuperación de 6 d, se usaron para los experimentos todos los animales excepto aquellos que parecían tener anomalías sensoriales o motoras (menos del 5% de la cifra total). Para la administración IT, se inyectaron a través del catéter 10 µl del fármaco o de suero salino seguido de 10 µl de solución salina isotónica.

##### *Artritis por coadyuvante y tratamiento farmacológico*

Se inmunizaron ratas Lewis en la base de la cola con 0,1 ml de coadyuvante completo de Freund (CFA) el día 0 varios días después de la implantación del catéter (n = 6 / grupo). El tratamiento farmacológico (por ejemplo, uno o más compuestos de la presente invención o vehículo) se inició generalmente el día 8 y continuó diariamente hasta el día 20. Los signos clínicos de la artritis comenzaron generalmente el día 10, y el edema de la pata se determinó cada dos días mediante una pletismometría por desplazamiento de agua.

Los resultados representados en la figura 10 según el cambio medio en el volumen de la pata bajo los regímenes de dosificación indicados demuestran que en las condiciones ensayadas, el compuesto n.º 53 muestra una reducción dependiente de la dosis en el aumento del volumen medio de la pata medida en este sistema de modelo de artritis inducida por coadyuvante. Estos resultados sugieren que uno o más de los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento.

Los resultados representados en la figura 11 demuestran que el compuesto n.º 53 no muestra toxicidad ni otras

reacciones adversas en las condiciones ensayadas, medido por una ausencia de pérdida de peso.

#### Ejemplo 41: Ensayo farmacocinético con roedores

- 5 Con objeto de estudiar la farmacocinética de los compuestos de la presente invención se agruparon un conjunto de ratones de 4 - 10 semanas de edad de acuerdo con la siguiente tabla:

Grupo n.º	Ratas/grupo	Administración del compuesto desde el día -1 hasta el día-7		
		(mg/kg)	Vía	Régimen
1	3	1	Po	Durante 7 días
2	3	3		
3	3	10		
4	3	30		
5	3	60		

10 Los compuestos de la presente invención se disuelven en un vehículo apropiado (por ejemplo, 5% de 1-metil-2-pirrolidinona, 85% de polietilenglicol 400, 10% de Solutor) y se administran por vía oral a intervalos de 12 horas diariamente. Todos los animales fueron sacrificados con CO<sub>2</sub> 2 horas después de la administración del compuesto final. Inmediatamente se extrae sangre y se mantiene en hielo para el aislamiento del plasma. El plasma se aísla mediante centrifugación a 5.000 rpm durante 10 minutos. El plasma recogido se congela para la detección farmacocinética.

15 Se espera que los resultados muestren los parámetros farmacocinéticos tales como la absorción, la distribución, el metabolismo, la excreción y la toxicidad de los compuestos de la presente invención.

#### Ejemplo 42: Ensayo de activación de basófilos (Basotest)

20 El ensayo de basotest se lleva a cabo mediante el uso del kit de reactivos Orpegen Pharma Basotest. Se preincuba sangre completa heparinizada con el compuesto de ensayo o con disolvente a 37°C durante 20 min. Después la sangre se incuba con el tampón de estimulación del kit de ensayo (para cebar las células para la respuesta) seguido del alérgeno (extracto de ácaros del polvo o extracto de céspedes) durante 20 min. El proceso de desgranulación se detiene incubando las muestras de sangre en hielo. Después las células se marcan con anti-IgE-PE para detectar los granulocitos basófilos, y con anti-gp53-FITC para detectar la gp53 (una glucoproteína expresada en los basófilos activados). Después de tefir las células sanguíneas de rojo, se lisan mediante la adición de una solución de lisis. Las células se lavan y se analizan mediante una citometría de flujo. Cuando se ensayaron los compuestos 7 y 53 en este ensayo, inhibieron la activación inducida por alérgenos de los granulocitos basófilos en el intervalo submicromolar.

#### Ejemplo 43: Uso combinado de inhibidores de la PI3Kδ y de agentes que inhiben la producción o la actividad de la IgE

35 Los compuestos de la presente invención pueden presentar una eficacia sinérgica o aditiva cuando se administran junto con agentes que inhiben la producción o la actividad de la IgE. Algunos agentes que inhiben la producción de la IgE incluyen, por ejemplo, uno o más del ácido TEI-9874,2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos), inhibidores de la TORC1, inhibidores de la TORC2 y otros muchos compuestos que inhiben la mTORC1 y la mTORC2. Algunos agentes que inhiben la actividad de la IgE incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE tales como Omalizumab y TNX-901.

45 Uno o más de los compuestos en cuestión capaces de inhibir la PI3Kδ son eficaces en el tratamiento de trastornos autoinmunes e inflamatorios (AIID), por ejemplo, de la artritis reumatoide. Si cualquiera de los compuestos provoca un nivel indeseado de producción de la IgE, se puede elegir administrarlo junto con un agente que inhiba la producción de la IgE o la actividad de la IgE. Adicionalmente, la administración de los inhibidores de PI3Kδ o de la PI3Kδ/γ de la presente invención junto con inhibidores de la mTOR también puede mostrar sinergia a través de un aumento en la inhibición de la ruta de la PI3K. Pueden usarse varios modelos *in vivo* e *in vitro* para establecer el efecto de dicho tratamiento de combinación sobre los AIID incluyendo, pero no se limitan a, (a) un ensayo de producción *in vitro* de anticuerpos contra los linfocitos B, (b) un ensayo de TNP *in vivo*, y (c) un modelo de artritis inducida por colágeno en roedores.

##### (a) Ensayo de linfocitos B

55 Los ratones se sacrifican y se extraen los bazo y se dispersan en una malla de nailon para generar una suspensión de células individuales. Los esplenocitos se lavan (después de eliminar los eritrocitos por choque osmótico) y se incuban con microesferas conjugadas con anticuerpos anti-CD43 y anti-Mac-1 (Miltenyi Biotec). Las células unidas a las microesferas se separan de las células no unidas mediante el uso de un clasificador magnético celular. Las columnas magnetizadas conservan las células no deseadas y el resto de los linfocitos B se recogen del flujo

continuo. Los linfocitos B purificados son estimulados con lipopolisacárido o con un anticuerpo anti-CD40 e interleucina 4. Los linfocitos B estimulados se tratan sólo con vehículo o con los inhibidores de la PI3K $\delta$  de la presente invención, tales como el compuesto 53, con y sin inhibidores de la mTOR tales como rapamicina, rapálogos o inhibidores de la mTORC1/C2. Se espera que los resultados demuestren que, en presencia únicamente de inhibidores de la mTOR (por ejemplo, rapamicina), existe poco o ningún efecto sustancial sobre la respuesta de la IgG y de la IgE. Sin embargo, en presencia de inhibidores de la PI3K $\delta$  y de la mTOR, se espera que los linfocitos B muestren una disminución en la respuesta de la IgG en comparación con los linfocitos tratados sólo con vehículo, y se espera que los linfocitos B muestren una disminución en la respuesta de la IgE en comparación con la respuesta de los linfocitos tratados sólo con los inhibidores de la PI3K $\delta$ .

(b) Ensayo de TNP

Se inmunizan ratones con TNP-Ficoll o con TNP-KHL y se tratan con: vehículo, un inhibidor de la PI3K $\delta$ , por ejemplo, el compuesto 53 de la presente invención, un inhibidor de la mTOR, por ejemplo rapamicina, o un inhibidor de la PI3K $\delta$  junto con un inhibidor de la mTOR tal como rapamicina. La IgE sérica específica para el antígeno se mide mediante un ELISA mediante el uso de placas recubiertas con TNP-BSA y anticuerpos marcados específicos de isotipo. Se espera que los ratones tratados únicamente con un inhibidor de la mTOR muestren poco o ningún efecto sustancial sobre la respuesta específica al antígeno de la IgG3 y no haya una elevación estadísticamente significativa en la respuesta de la IgE en comparación con el control de vehículo. También se espera que los ratones tratados tanto con el inhibidor de la PI3K $\delta$  como con el inhibidor de la mTOR muestren una reducción en la respuesta específica al antígeno de la IgG3 en comparación con los ratones tratados únicamente con vehículo.

Adicionalmente, los ratones tratados tanto con el inhibidor de la PI3K $\delta$  como con el inhibidor de la mTOR muestran una disminución en la respuesta de la IgE en comparación con los ratones tratados únicamente con el inhibidor de la PI3K $\delta$ .

(c) Modelo de artritis inducida por colágeno en ratas

Se anestesian ratas Lewis hembras y se les administran inyecciones de colágeno, preparadas y administradas según se describió previamente, el día 0. En el día 6, los animales son anestesiados y se les administra una segunda inyección de colágeno. Las mediciones con calibre de las articulaciones del tobillo derecho e izquierdo normales (previas a la enfermedad) se realizan el día 9. Los días 10 - 11, la artritis apareció de forma normal y las ratas se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. La distribución aleatoria se realizó después de que el edema de la articulación del tobillo estaba obviamente establecido y existían pruebas claras de una enfermedad bilateral.

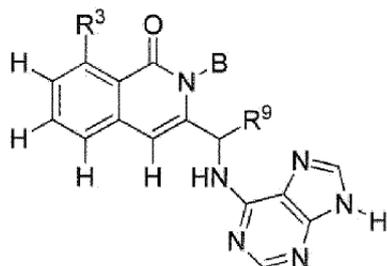
Después de haber seleccionado un animal para su inclusión en el estudio se inició el tratamiento. A los animales se les administra vehículo, inhibidor de la PI3K $\delta$ , o inhibidor de la PI3K $\delta$  junto con rapamicina. Las dosis se administran los días 1 - 6. Las ratas se pesan los días 1 - 7 después del establecimiento de la artritis, y las mediciones con calibre de los tobillos se realizan cada día. Los pesos corporales finales se registran el día 7 y los animales son sacrificados.

Se espera que el tratamiento de combinación que usa el inhibidor de la PI3K $\delta$  y la rapamicina proporcione una eficacia mayor que el tratamiento únicamente con el inhibidor de la PI3K $\delta$ .

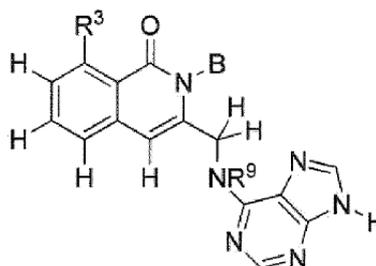
Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito las realizaciones preferidas de la presente invención, resultará obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. A los expertos en la técnica se les ocurrirán ahora numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin desviarse de la invención. Debería entenderse que pueden emplearse varias alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el ámbito de la invención y los métodos y las estructuras en el ámbito de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos por las mismas.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula V-A o V-B:



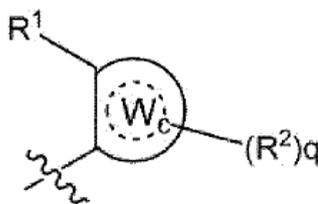
Fórmula V-A



Fórmula V-B

o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

B es un resto de fórmula II;



Fórmula II

en la que  $W_c$  es fenilo, y

$q$  es un número entero de 0, 1 ó 2;  $R^1$  es hidrógeno, alquilo o halo;

$R^2$  es alquilo o halo,

$R^3$  es hidrógeno o alquilo; y

cada caso de  $R^9$  es independientemente hidrógeno o alquilo,

“alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene desde uno hasta diez átomos de carbono.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $q$  es 0.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que  $R^1$  es halo.
4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo.
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que  $R^1$  es metilo.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R^3$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que  $R^3$  es metilo.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $R^9$  es metilo o hidrógeno.
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



enfermedad respiratoria, artritis reumatoide y reacciones alérgicas.

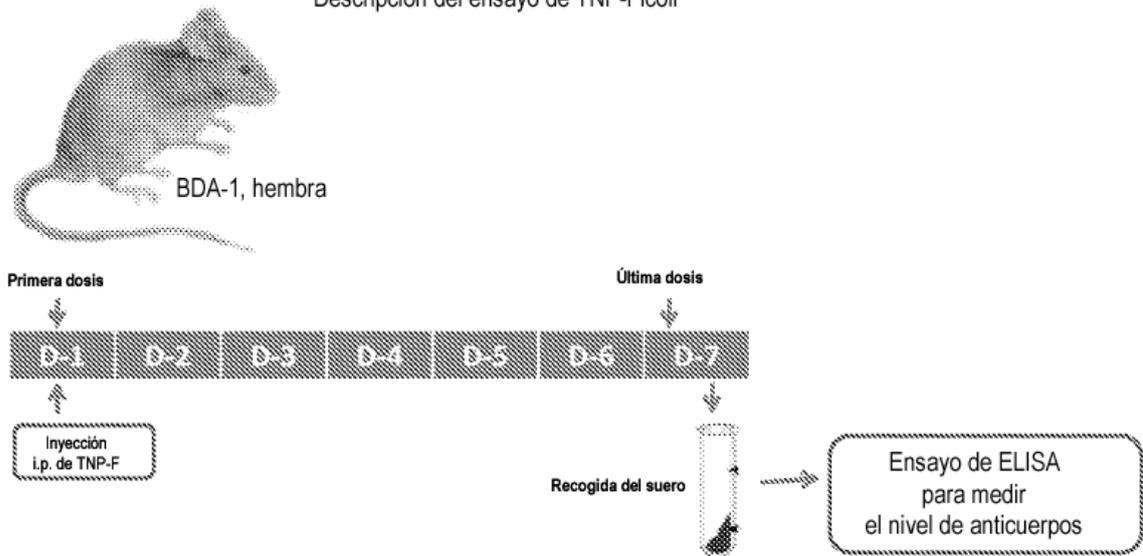
- 5 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 13, en el que el trastorno es cáncer.
- 10 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer es leucemia o linfoma relacionado con SIDA.
- 15 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer es leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), tricoleucemia, mielodisplasia, un trastorno mieloproliferativo, mastocitosis, mieloma múltiple (MM) o síndrome mielodisplásico (MDS).
- 20 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer es leucemia de células B grandes difuso, linfoma inmunoblástico de células B, linfoma de células no escindidas pequeñas, leucemia/linfoma de virus linfotrópico humano de tipo 1 (HTLV-1), linfoma de células T adultas, enfermedad de Hodgkin o linfomas no Hodgkin.
- 25 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 13, en el que el trastorno es una enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria, en el que la enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria es asma, enfisema, alergia, dermatitis, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, eccema, esclerodermia, enfermedad de Crohn o esclerosis múltiple.
- 30 19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno, en el que el trastorno se selecciona de un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad respiratoria.
- 35 20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 19, en el que el trastorno es cáncer.
- 40 21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 19, en el que el trastorno es una enfermedad inflamatoria.
- 45 22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21, en el que se administra un segundo agente terapéutico o radioterapia al sujeto.
- 50 23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 22, en el que el segundo agente terapéutico se selecciona de un agente que inhibe la producción de IgE, y agentes quimioterápicos.
- 55 24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 23, en el que los agentes quimioterápicos se seleccionan de agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas.
- 60 25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso según la reivindicación 22, en el que el trastorno es una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria, o enfermedad respiratoria y el segundo agente terapéutico se selecciona de:  
fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, nabumetona, tolmetina, corticosteroides, prednisona, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina, rapamicina, análogos de rapamicina, inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2, agentes que inhiben la actividad de IgE y anticuerpos anti-IgE.
- 65 26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 para su uso según la reivindicación 22, en el que el segundo

agente terapéutico se selecciona de uno o más de:

- 5 (i) tiotepa, busulfano, improsulfano, piposulfano, benzodopa, carbocuaona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosfaoramida, trimetilomelamina, clorambucilo, clornafazina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, 10 epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, 5-fluorouracilo (5-FU), denopterina, metotrexato, pteropterinina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona, aminoglutetimida, 15 mitotano, trilostano, ácido frolínico, aceglatona, glicósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfomitina, acetato de eliptinio, etoglúcido, nitrato de galio, hidroxurea, lentinano, lonidamina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, 20 polisacárido-K, razoxano, sizofirán, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicuona, 2,2',2"-triclortrietilamina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, arabinósido, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, ácido retinoico, esperamicinas o capecitabina;
- 25 (ii) tamoxifeno, raloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, toremifeno, flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, metotrexato, cisplatino, carboplatino, vinblastina, platino, etopósido (VP-16), mitomicina C, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, navelbina, novantrona, tenipósido, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, camptotecina-11 (CPT-11), inhibidor de topoisomerasa RFS 2000 o difluorometilornitina (DMFO);
- 30 (iii) trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, rituximab, paclitaxel y docetaxel; y
- (iv) una molécula pequeña no peptídica seleccionada de mesilato de imatinib, bortezomib, bicalutamida, gefitinib y adriamicina.
- 35

Figura 1

Descripción del ensayo de TNP-Ficoll



**Figura 2**

Número de veces de reducción en la respuesta específica de la IgG3  
(en comparación con un vehículo + un Ag de control)

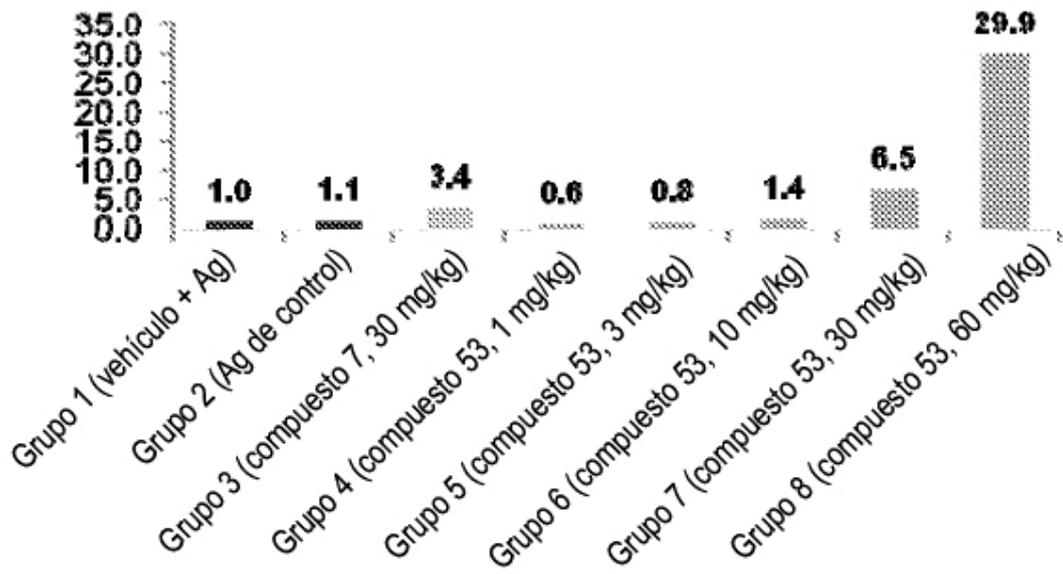


Figura 3

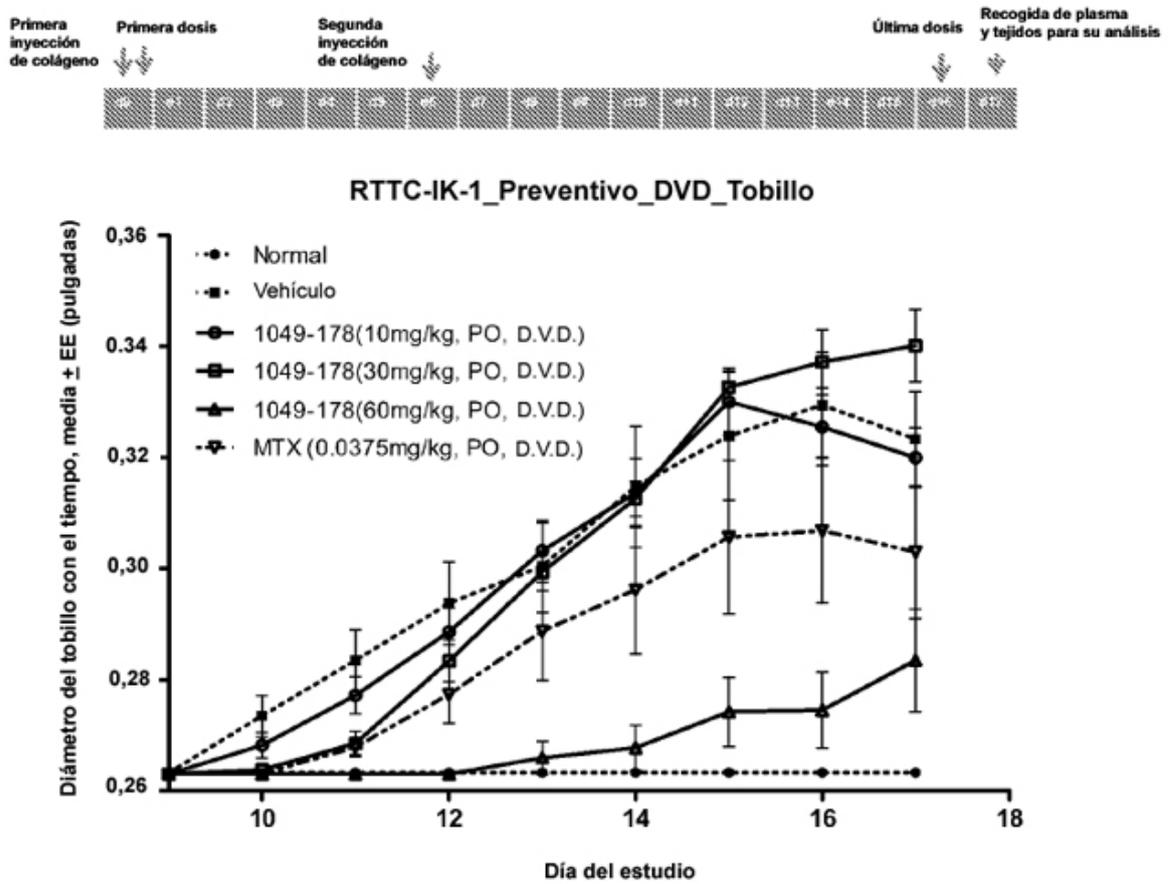


Figura 4

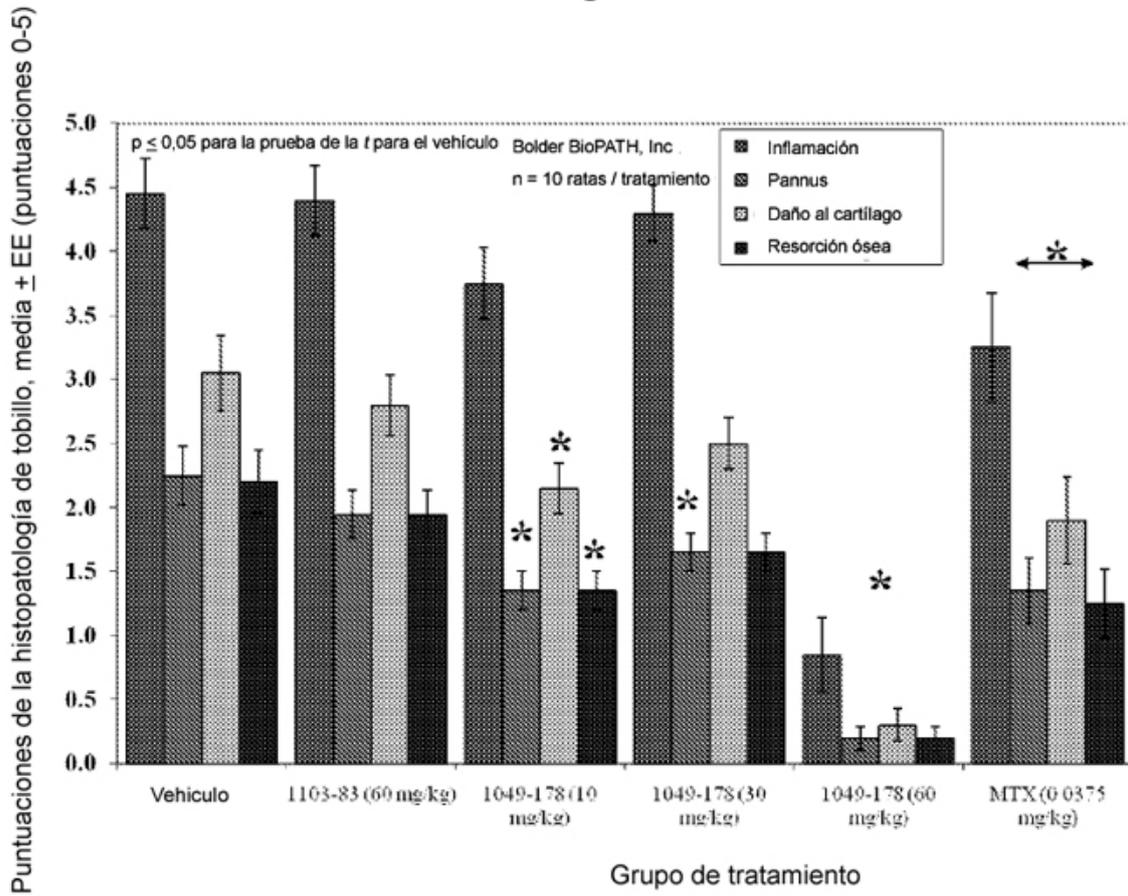


Figura 5

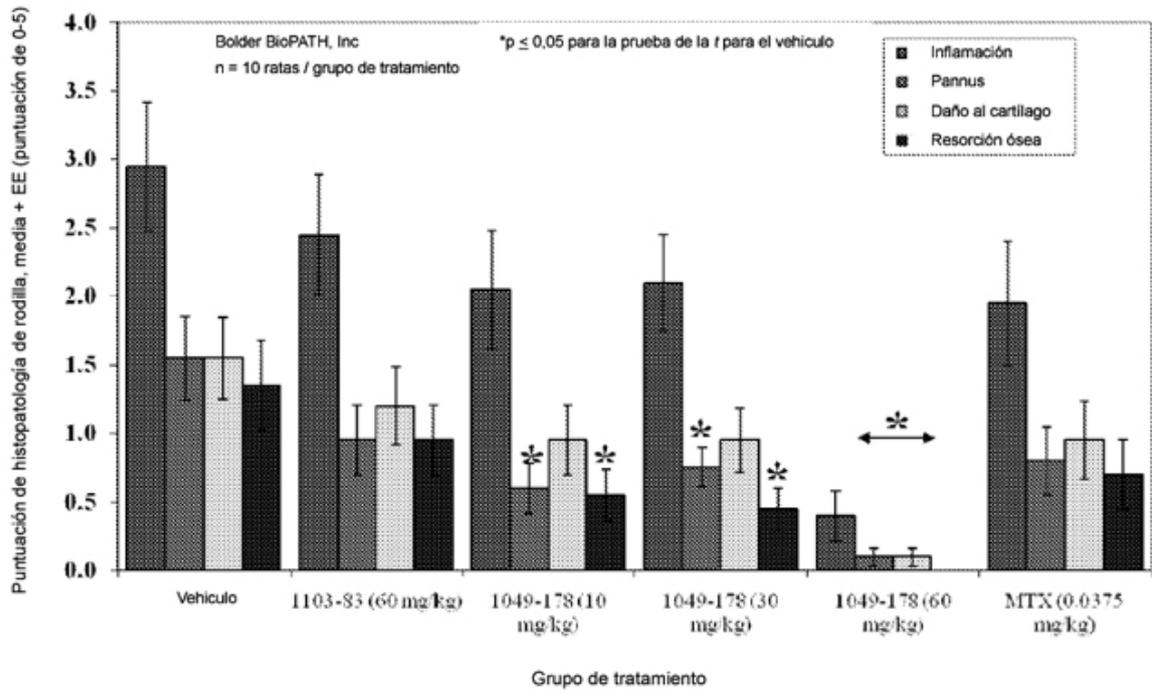


Figura 6

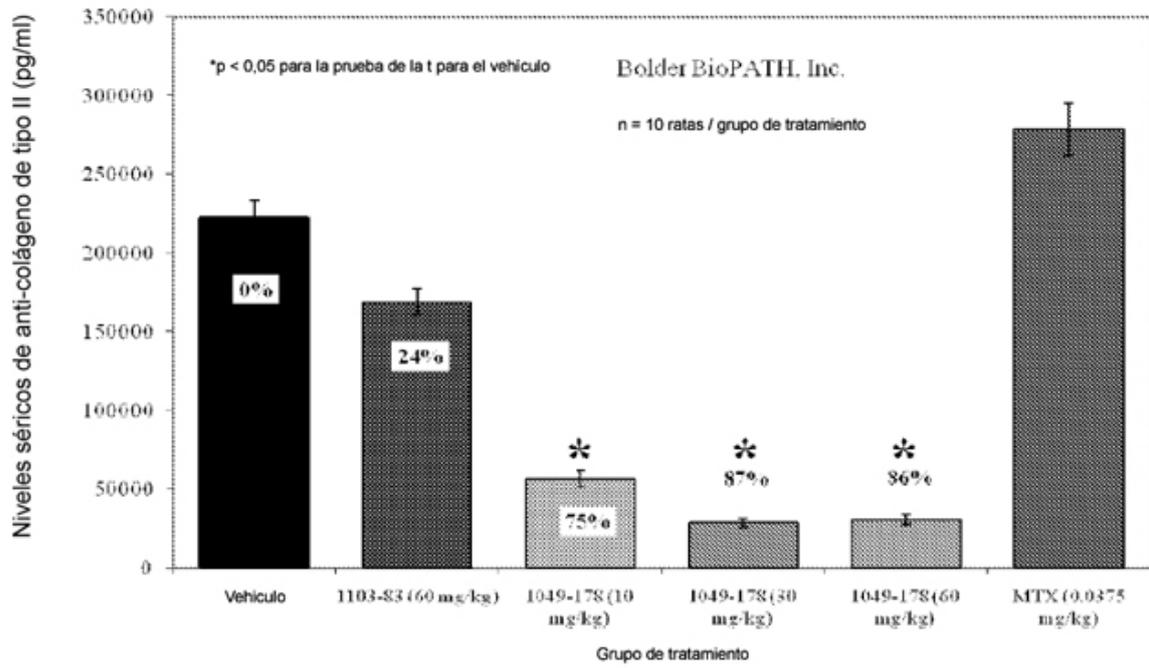


Figura 7

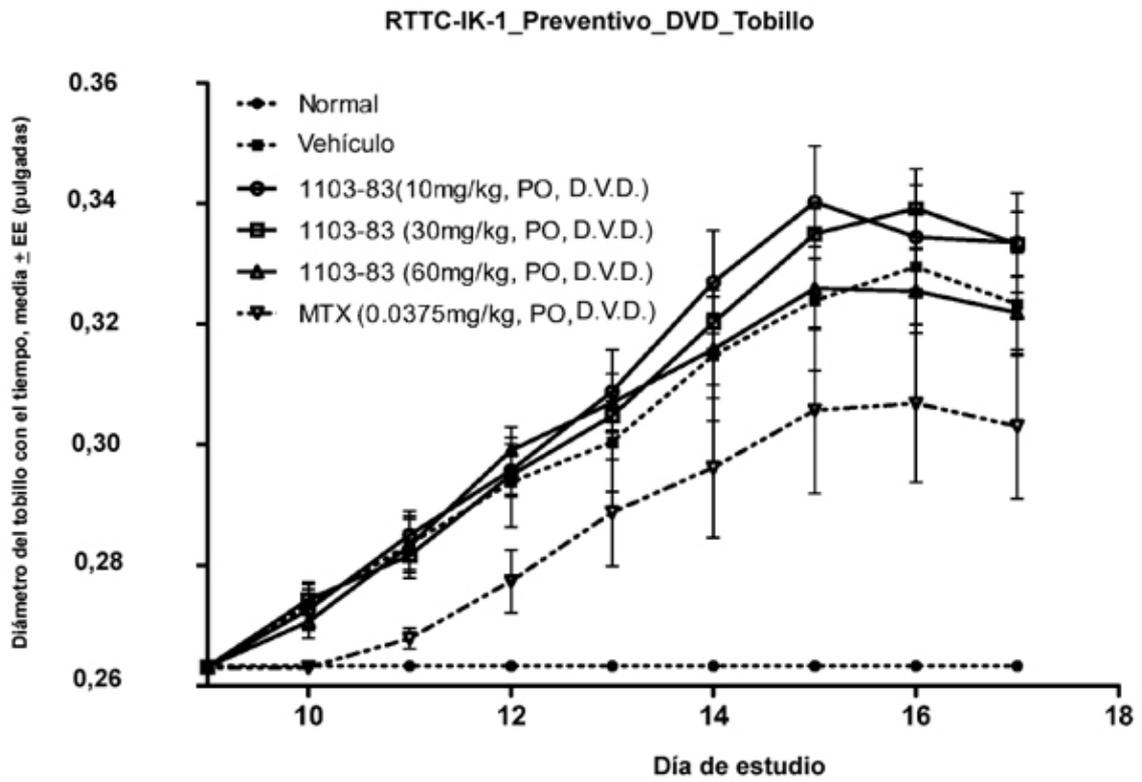


Figura 8

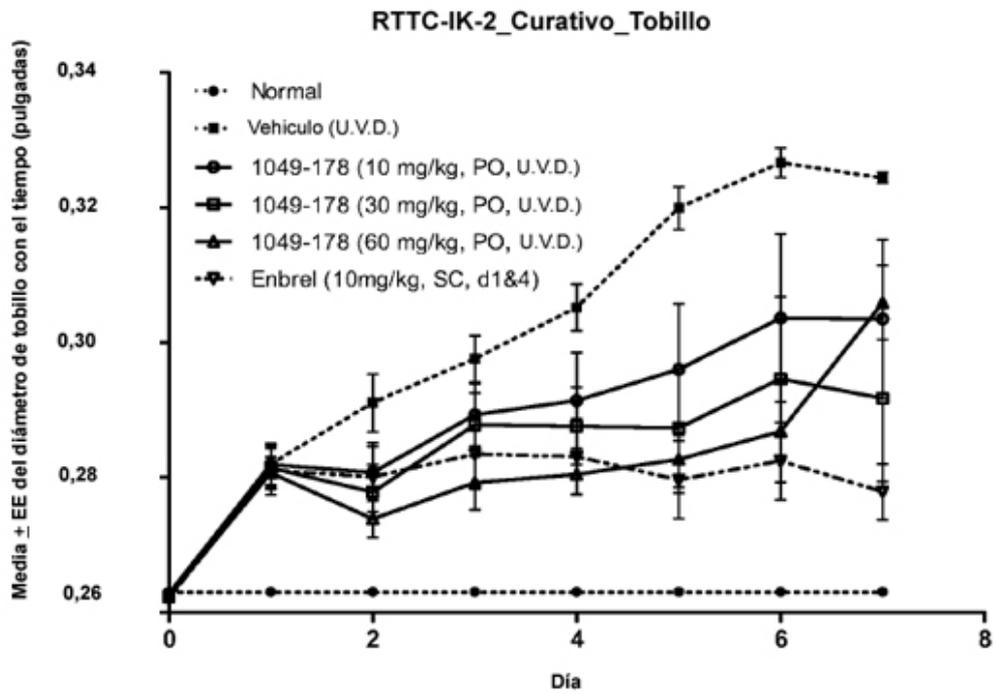
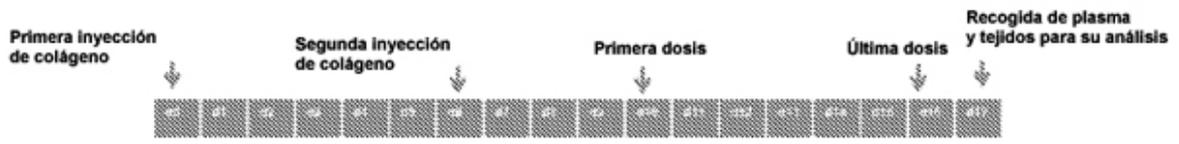


Figura 9

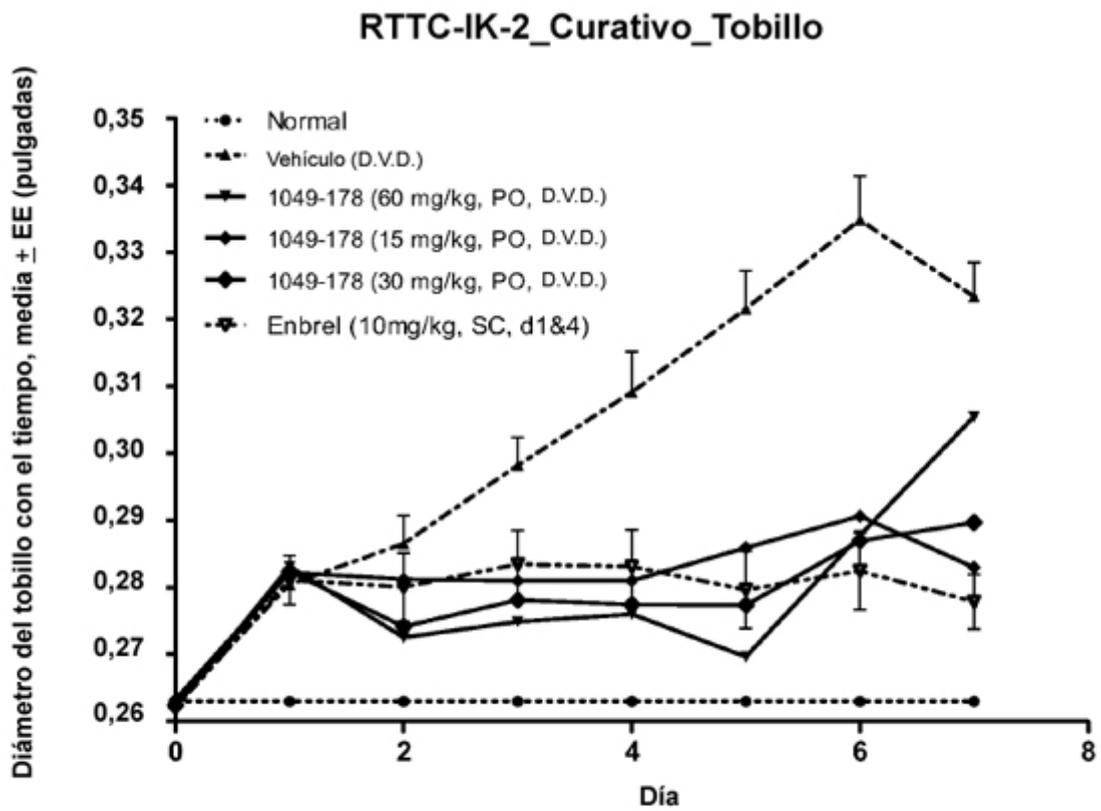


Figura 10

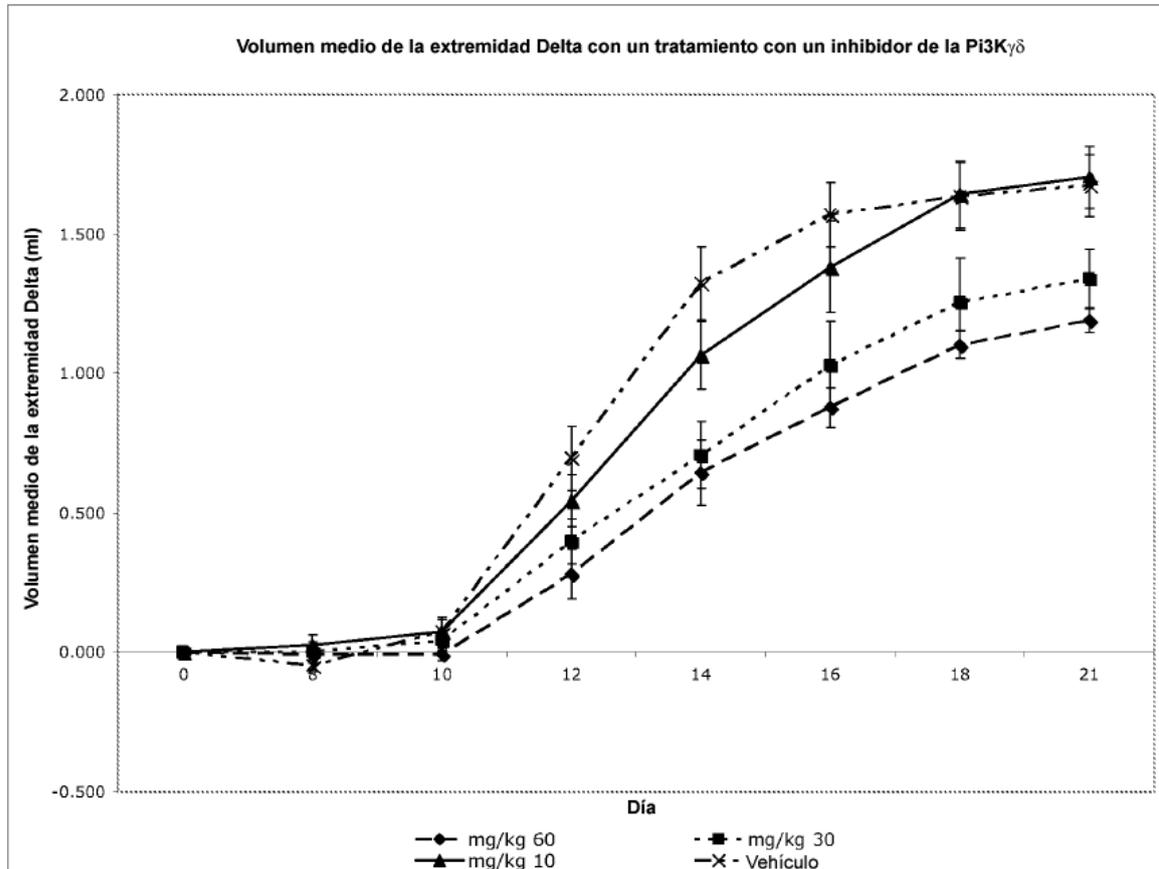


Figura 11

