

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 278**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/14** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2015 PCT/GB2015/050396**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121657**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2015 E 15707168 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3105233**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos tricíclicos como inhibidores de la fosfoinositol 3-cinasa**

30 Prioridad:

**12.02.2014 GB 201402431**

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

**21.06.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 673 278 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

Compuestos heterocíclicos tricíclicos como inhibidores de la fosfoinositol 3-cinasa

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que actúan como inhibidores de la enzima fosfoinositol 3-cinasa clase IA, PI3K-p110δ, para el tratamiento de cáncer, enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

**Antecedentes de la invención**

10 Las fosfoinositol 3-cinasas (PI3K) constituyen una familia de cinasas lipídicas implicadas en la regulación de una red de rutas de transducción de señales que controlan una variedad de procesos celulares. Las PI3K se clasifican en tres subfamilias distintas, denominadas clase I, II y III basándose en sus especificidades de sustrato. Las PI3K de clase IA presentan una subunidad catalítica p110α, p110β o p110δ complejada con una de tres subunidades reguladoras, p85α, p85β o p55δ. Las PI3K de clase IA se activan mediante tirosina cinasas receptoras, receptores de antígeno, receptores acoplados a proteína G (GPCR) y receptores de citocina. Las PI3K de clase IA generan principalmente fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P<sub>3</sub>), un segundo mensajero que activa la diana aguas abajo de AKT. Las consecuencias de la activación biológica de AKT incluyen progresión de células tumorales, proliferación, supervivencia y crecimiento, y hay evidencia significativa que sugiere que la ruta de PI3K/AKT está desregulada en muchos cánceres humanos. Además, la actividad de PI3K se ha implicado en endocrinología, enfermedad cardiovascular, trastornos inmunitarios e inflamación. Se ha establecido que PI3K-p110δ desempeña un papel crítico en el reclutamiento y la activación de células inmunitarias e inflamatorias. PI3K-p110δ también está regulada por incremento en varios tumores humanos y desempeña un papel clave en la proliferación y supervivencia de células tumorales.

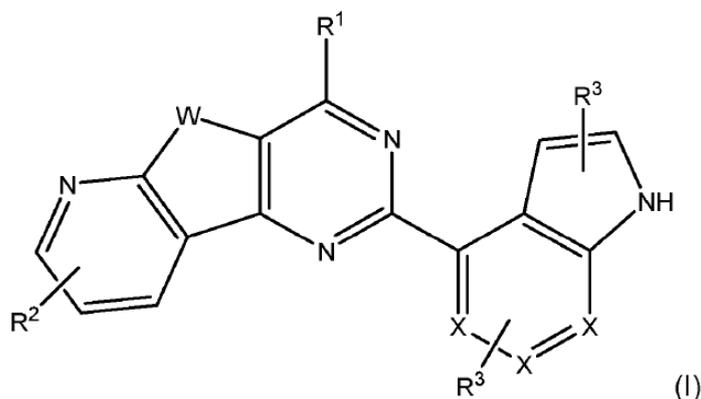
Los compuestos que pueden modular la actividad de p110δ tienen un potencial terapéutico importante en cáncer y trastornos inmunitarios e inflamatorios.

El documento WO 2011/021038 describe compuestos que actúan como inhibidores de PI3K-p110δ.

**Sumario de la invención**

25 La presente invención se refiere a una selección de compuestos que tienen actividad y/o biodisponibilidad aumentadas con respecto a los compuestos descritos en el documento WO 2011/021038. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que esto es debido a la provisión de un grupo no aromático en puente o espirocíclico en la posición R<sup>2</sup>.

Por tanto, la presente invención es un compuesto de fórmula I:



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

W es O, N-H, N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o S;

cada X se selecciona independientemente para cada aparición de CH, CR<sup>3</sup> o N,

35 R<sup>1</sup> es un heterociclo opcionalmente sustituido, saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado de N u O;

R<sup>2</sup> es L-Y,

cada L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> y alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>;

Y es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido condensado, en puente o espirocíclico que contiene hasta 4 heteroátomos (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos) cada uno seleccionado independientemente de N u O, y que comprende de 5 a 12 carbonos o heteroátomos en total; y

5 cada R<sup>3</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halógeno, fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilo O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, O-fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, NH-acilo, NHC(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo o heteroarilo.

### Descripción de las realizaciones preferidas

#### Definiciones

10 Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Más preferiblemente, es un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo y t-butilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propileno.

15 Tal como se usa en el presente documento, "alqueno" significa un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. Preferiblemente, en un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Más preferiblemente, es un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. Los radicales alqueno pueden estar mono o disaturados, más preferiblemente monosaturados. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propeno, isopropeno y 1-butenilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propileno.

Tal como se usa en el presente documento, "alquino" es un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un grupo alquino o resto C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. Puede ser divalente.

20 Cada uno de los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> puede estar opcionalmente sustituido entres sí, es decir alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. También pueden estar opcionalmente sustituidos con arilo, cicloalquilo (preferiblemente C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo o heteroarilo. También pueden estar sustituidos con halógeno (por ejemplo F, Cl), NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> o hidroxilo. Preferiblemente, pueden estar sustituidos con hasta 10 átomos de halógeno o más preferiblemente hasta 5 halógenos. Por ejemplo, pueden estar sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de halógeno. Preferiblemente, el halógeno es flúor. Por ejemplo, pueden estar sustituidos con CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" significa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor. Preferiblemente, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de flúor. Ejemplos de "fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" son CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

30 Tal como se usa en el presente documento, "arilo" significa un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente o divalente (según sea adecuado), tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, que puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados preferiblemente del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bisalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, mono-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bis-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminocarbonilo, mono-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo, bis-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo, -SO<sub>3</sub>H, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminosulfonilo, mono-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonilo y bis-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, "heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente o divalente (según sea adecuado) que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, tal como tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dicho radical opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados preferiblemente del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bisalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, mono-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bis-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminocarbonilo, mono-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo, bis-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo, -SO<sub>3</sub>H, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminosulfonilo, mono-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonilo y bis-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonilo.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocicloalquilo" es un radical carbocíclico mono o divalente que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, contiene uno o dos heteroátomos. Preferiblemente, al menos uno de los heteroátomos es nitrógeno. Puede ser monocíclico o bicíclico. Está saturado preferiblemente. Ejemplos de heterociclos son piperidina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, azetidina u oxetano. Más preferiblemente, el heterociclo es morfolina.

45 El anillo heterocíclico puede estar mono o diinsaturado. El radical puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bisalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, mono-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bis-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo (por ejemplo F), nitro, ciano, carboxilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (por ejemplo CF<sub>3</sub>), alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminocarbonilo, mono-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo, bis-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo, -SO<sub>3</sub>H, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

aminosulfonilo, mono-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonilo y bis-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonilo.

En resumen, cada uno de los grupos definidos anteriormente, es decir, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo, puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados preferiblemente del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bisalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bis-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilo, halo (por ejemplo fluoro), nitro, ciano, trifluorometilo, carboxilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminocarbonilo, mono-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo, bis-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo, -SO<sub>3</sub>H, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminosulfonilo, mono-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonilo y bis-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonilo.

- 5
- 10 Debe indicarse que -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, NH-acilo, NH-C(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y C(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> también pueden escribirse como -N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, N-acilo, N-C(O)-N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y C(O)-N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, los grupos anteriores pueden estar seguidos por el sufijo -eno. Esto significa que el grupo es divalente, es decir, un grupo de unión.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término "condensado" se pretende que tenga su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Sistemas condensados, por ejemplo sistemas bicíclicos condensados, son aquellos en los que dos anillos comparten dos y solamente dos átomos.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "en puente" se pretende que tenga su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Los compuestos en puente son compuestos que contienen anillos de acoplamiento entre sí. Según la invención, los átomos del grupo no aromático en puente que forman la cabeza de puente son o bien un átomo de carbono terciario (cuando el átomo restante es hidrógeno) o bien un átomo de carbono cuaternario (cuando el átomo restante no es hidrógeno). Puede considerarse que el puente es una cadena de átomos (por ejemplo, alquilo) o un único átomo (por ejemplo, O, S, N, C) que conecta dos cabezas de puente.

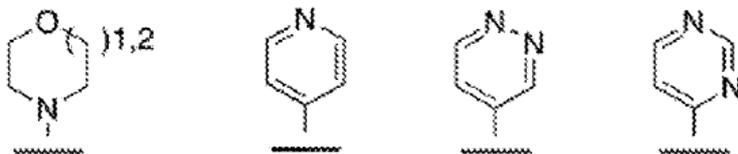
- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "espirocíclico" se pretende que tenga su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Por ejemplo, un compuesto espirocíclico es un biciclo cuyos anillos están unidos a través de sólo un átomo (conocido como espiroátomo). Los anillos pueden ser de tamaño diferentes, o pueden ser del mismo tamaño. Preferiblemente, según la invención, los dos anillos que están unidos por medio del mismo átomo son heterociclos no aromáticos, preferiblemente heterocicloalquilos. Por ejemplo, el grupo no aromático espirocíclico de fórmula I puede ser un biciclo en el que ambos anillos son heterocicloalquilo y están unidos a través del mismo átomo, preferiblemente un átomo de carbono.

- 30 Los compuestos a los que se refiere la invención que pueden existir en una o más formas estereoisoméricas, debido a la presencia de átomos asimétricos o restricciones rotativas, pueden existir como varios estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral o como atropisómeros con estereoquímica R o S en cada eje quiral. La invención incluye todos de tales enantiómeros y diaestereoisómeros y mezclas de los mismos.

#### Grupos preferidos de la invención

- 35 Preferiblemente, un compuesto de la invención es tal como se define en reivindicación 1, pero puede ser además un compuesto en el que al menos un R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>.

Preferiblemente, R<sup>1</sup> se representa por cualquiera de las siguientes estructuras:



Lo más preferiblemente, R<sup>1</sup> es morfolina.

- 40 En una realización preferida de la invención, W es oxígeno o azufre, preferiblemente oxígeno.

Preferiblemente X es CH.

Preferiblemente R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halógeno o fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. Más preferiblemente R<sup>3</sup> es H.

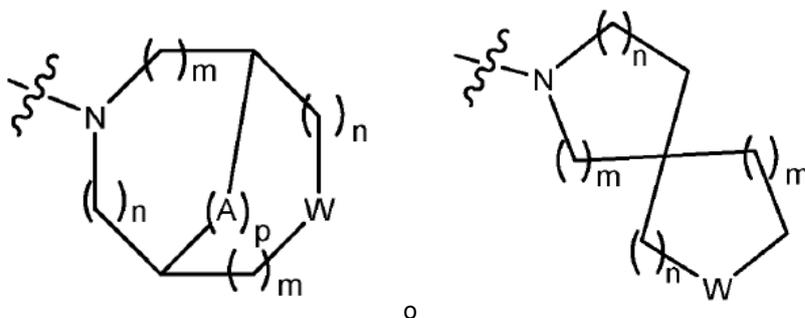
Preferiblemente, el sistema de 6, 5 anillos en la fórmula I es un indol. Es decir, R<sup>3</sup> es hidrógeno y X es CH.

- 45 R<sup>2</sup> puede estar unido a cualquier átomo adecuado en el grupo arilo, tal como se representa en la fórmula general I. Sin embargo, se prefiere que R<sup>2</sup> esté unido a la posición meta del anillo de piridina. Por ejemplo, si el átomo de nitrógeno de la piridina está marcado como número de átomo 1, entonces R<sup>2</sup> está unido en la posición 3.

R<sup>2</sup> es LY. Preferiblemente, L es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, preferiblemente metileno.

Preferiblemente, Y es un grupo heterocicloalquilo en puente o espirocíclico opcionalmente sustituido que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N u O, y que comprende de 5 a 12 átomos en total.

- 5 Preferiblemente, Y contiene uno o dos heteroátomos, preferiblemente dos heteroátomos. Más preferiblemente, al menos uno de los heteroátomos es nitrógeno e Y se une a L a través del átomo de nitrógeno, tal como se representa en los grupos Y preferidos a continuación:



en los que:

- 10 A se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR<sup>4</sup>, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>;

W se selecciona del grupo que consiste en NR<sup>4</sup>, O y CH<sub>2</sub>;

en el que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> y halofluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

p se selecciona de 0, 1 ó 2;

- 15 cada m se selecciona independientemente de 0, 1 ó 2; y

cada n se selecciona independientemente de 1, 2 ó 3.

Preferiblemente, A es O o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, lo más preferiblemente metileno.

Preferiblemente, W es O o CH<sub>2</sub>, lo más preferiblemente O.

Cuando R<sup>4</sup> está presente, es preferiblemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o halofluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

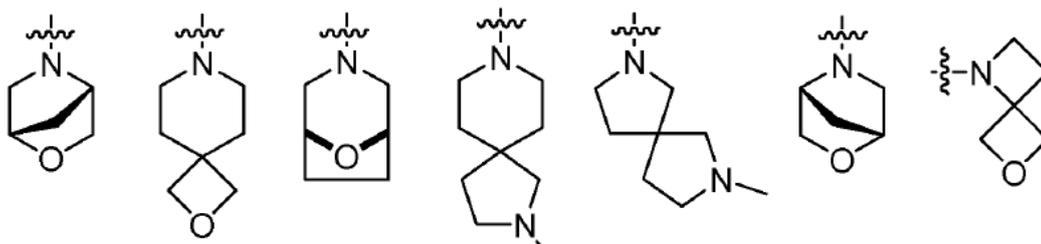
- 20 Más preferiblemente, R<sup>4</sup> es H.

Preferiblemente, cada m y n se seleccionan para formar grupos heterocicloalquilo que contienen nitrógeno de 5, 6 ó 7 miembros. Preferiblemente, p es 1.

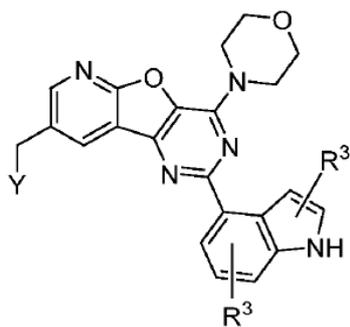
En particular, cuando A es O, S o NR<sup>4</sup>, p es 1.

Y es preferiblemente bicíclico, más preferiblemente bicíclico en puente o bicíclico espirocíclico.

- 25 Incluso más preferiblemente, Y se selecciona de uno de los siguientes grupos:

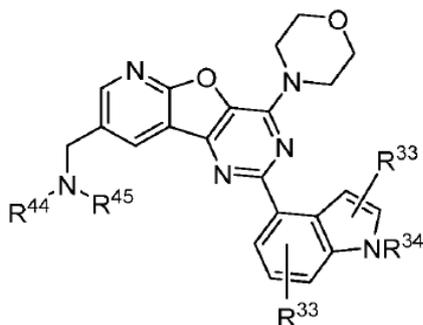


En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos representados por:



, donde Y y R<sup>3</sup> se definen anteriormente.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan compuestos representados por:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

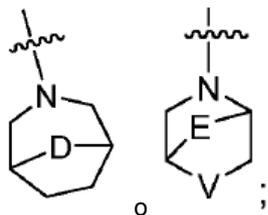
en el que:

- 5 R<sup>33</sup> se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, halógeno, NH-alquilo C<sub>1-3</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que alquilo C<sub>1-6</sub> para cada aparición se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno e hidroxilo);

R<sup>34</sup> se selecciona de H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

- 10 R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup>, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo en puente o espirociclo bicíclico de 7-10 miembros que tienen cada uno un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR<sup>55</sup>, en el que R<sup>55</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

Por ejemplo, R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup>, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo en puente bicíclico de 7-8 miembros representado por:

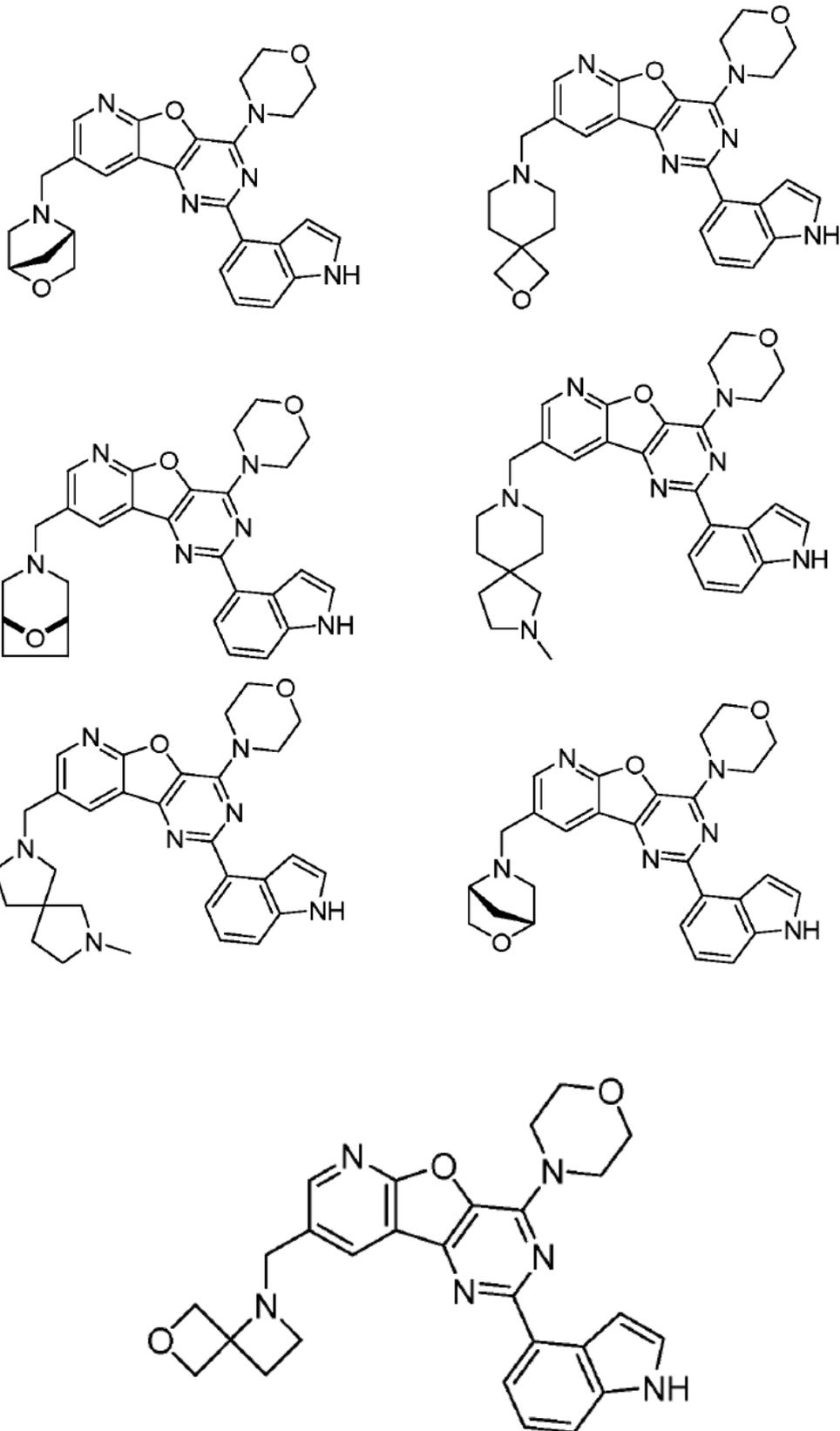


- 15 en el que D es O, S o NR<sup>55</sup>; E es O o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, en el que r es 1 ó 2, y V es O o NR<sup>55</sup>, en el que R<sup>55</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

En otra realización a modo de ejemplo, R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup>, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un espirociclo de 7-10 miembros que tiene un heteroátomo adicional seleccionado de O o NR<sup>55</sup>, en el que R<sup>55</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

- 20 Alternativamente, R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un sustituyente Y tal como se describió anteriormente.

Ejemplos de estructuras que sirven para materializar la invención son:



5 Una composición farmacéutica de la invención contiene normalmente hasta el 85% en peso de un compuesto de la invención. Más normalmente, contiene hasta el 50% en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones

farmacéuticas preferidas son estériles y están libres de pirógenos. Además, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención contienen normalmente un compuesto de la invención que es un isómero sustancialmente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en el presente documento se contempla una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto dado a conocer y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, salicílico, esteárico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, arilaminas o aminas heterocíclicas.

Para evitar dudas, la presente invención también abarca profármacos que reaccionan *in vivo* para dar un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante rutas de síntesis que serán evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, basándose en los ejemplos.

Los compuestos de la invención y composiciones que los comprenden pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación. En una realización, puede formularse una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en un formato adecuado para administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica o administración mediante inhalación o mediante supositorio. Vías típicas de administración son administración parenteral, intranasal o transdérmica o administración mediante inhalación.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables. Composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son composiciones adecuadas para administración oral, por ejemplo comprimidos y cápsulas. En algunas realizaciones, los compuestos dados a conocer pueden tener una biodisponibilidad oral mayor en comparación con compuestos que tienen un resto heterocíclico no espirociclo o no en puente, por ejemplo, en R<sup>2</sup> anterior.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrasternal, transdérmica o mediante técnicas de infusión. Los compuestos también pueden administrarse como supositorios.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante inhalación. Una ventaja de los medicamentos inhalados es su administración directa al área de rico riego sanguíneo en comparación con muchos medicamentos tomados por vía oral. Por tanto, la absorción es muy rápida puesto que los alveolos tienen una enorme área superficial y rico riego sanguíneo y se eluye el metabolismo de primer paso. Una ventaja adicional puede ser tratar enfermedades del aparato respiratorio, de modo que administrar fármacos mediante inhalación los administra a la proximidad de las células que se requiere que se traten.

La presente invención también proporciona un dispositivo de inhalación que contiene una composición farmacéutica de este tipo. Normalmente dicho dispositivo es un inhalador dosificador (MDI), que contiene un propulsor químico farmacéuticamente aceptable para expulsar el medicamento del inhalador.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante administración intranasal. El tejido altamente permeable de la cavidad nasal es muy receptivo al medicamento y lo absorbe rápida y eficazmente, más que fármacos en forma de comprimido. La administración nasal de fármacos es menos dolorosa e invasiva que las inyecciones, lo que genera menos ansiedad entre los pacientes. Mediante este método, la absorción es muy rápida y habitualmente se eluye el metabolismo de primer paso, reduciendo así la variabilidad entre pacientes. Además, la presente invención también proporciona un dispositivo intranasal que contiene una composición farmacéutica de este tipo.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante administración transdérmica. La presente invención, por tanto, también proporciona un parche transdérmico que contiene un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante administración sublingual. La presente invención, por tanto, también proporciona un comprimido sublingual que comprende un compuesto de la invención.

También puede formularse un compuesto de la invención con un agente que reduce la degradación de la sustancia mediante procesos distintos del metabolismo normal del paciente, tal como agentes antibacterianos, o inhibidores de las enzimas proteasa que pueden estar presentes en el paciente o en organismos comensales o parásitos que viven sobre o dentro del paciente, y que pueden degradar el compuesto.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones.

Las suspensiones y emulsiones pueden contener como portador, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico). La suspensión o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse tanto en el tratamiento como en la prevención de cáncer y pueden usarse en una monoterapia o en una terapia de combinación. Cuando se usan en una terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se usan normalmente junto con pequeños compuestos químicos tales como complejos de platino, anti-metabolitos, inhibidores de la ADN topoisomerasa, radiación, terapias basadas en anticuerpos (por ejemplo Herceptin y Rituximab), vacunación contra el cáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias hormonales o terapia con citocinas.

En una realización de la invención se usa un compuesto de la invención en combinación con otro agente quimioterápico o antineoplásico en el tratamiento de un cáncer. Los ejemplos de otros agentes quimioterápicos o antineoplásicos incluyen complejos de platino que incluyen cisplatino y carboplatino, mitoxantrona, alcaloides de la vinca por ejemplo vincristina y vinblastina, antibióticos de antraciclina por ejemplo daunorubicina y doxorubicina, agentes alquilantes, por ejemplo, clorambucilo y melfalano, taxanos por ejemplo paclitaxel, antifolatos por ejemplo metotrexato y tomudex, epipodofilotoxinas por ejemplo etopósido, camptotecinas por ejemplo irinotecán y su metabolito activo SN38 e inhibidores de la metilación de ADN, por ejemplo, los inhibidores de la metilación de ADN dados a conocer en el documento WO02/085400.

Según la invención, por tanto, se proporcionan productos que contienen un compuesto de la invención y otro agente quimioterápico o antineoplásico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para aliviar un cáncer. También se proporciona según la invención el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para su uso en el alivio de cáncer mediante coadministración con otro agente quimioterápico o antineoplásico. El compuesto de la invención y dicho otro agente pueden administrarse en cualquier orden. En ambos de estos casos el compuesto de la invención y el otro agente pueden administrarse juntos o, si por separado, en cualquier orden tal como lo determina un médico.

Los inhibidores de PI3K de la presente invención también pueden usarse para tratar la proliferación celular anómala debida a ataques al tejido corporal durante cirugía en un paciente humano. Estos ataques pueden surgir como resultado de una variedad procedimientos quirúrgicos tales como cirugía articular, cirugía intestinal y cicatrización queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico que pueden tratarse usando los inhibidores de PI3K de la presente invención incluyen enfisema. Los trastornos de movimiento repetitivo que pueden tratarse usando la presente invención incluyen síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno proliferativo de células que puede tratarse usando la invención es un tumor óseo.

Las respuestas proliferativas asociadas con el trasplante de órganos que pueden tratarse usando los inhibidores de PI3K de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a posibles rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden producirse durante el trasplante del corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos corporales o sistemas de órganos.

La angiogénesis anómala que puede tratarse usando esta invención incluye las angiogénesis anómalas que acompañan a la artritis reumatoide, edema y lesión cerebral relacionados con reperusión isquémica, isquemia cortical, hipervascularidad e hiperplasia ovárica, síndrome del ovario poliquístico, endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética, y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía de la prematuridad (fibroplasia retrolenticular), degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neurovascular y síndrome de Oster Webber.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con angiogénesis descontrolada que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a neovascularización retiniana/coroidea y neovascularización corneal. Los ejemplos de enfermedades que incluyen algún componente de neovascularización retiniana/coroidea incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión de la vena, oclusión de la arteria, anemia drepanocítica, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedades obstructivas de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de la prematuridad, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad de Bechet, infecciones que provocan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, *pars planitis*, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post láser, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo) y enfermedades provocadas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso incluyendo todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa. Los ejemplos de neovascularización corneal incluyen, pero no se

limitan a, queratoconjuntivitis epidérmica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión, queratitis seca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, flictenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, rechazo de injerto de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, poliarteritis, Sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial penfigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolenticular, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simple, infecciones por herpes zóster, infecciones protozoicas y sarcoma de Kaposi.

También pueden tratarse enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con angiogénesis descontrolada usando inhibidores de PI3K de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener una entrada de células inflamatorias. La entrada y presencia de las células inflamatorias producen granulomas y, por tanto, mantienen el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de PI3K solo o junto con otros agentes antiinflamatorios puede evitar la formación de los granulomas y, por tanto, aliviar la enfermedad. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide.

Las enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se caracterizan por inflamación crónica y angiogénesis en diversos sitios en el tubo digestivo. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn se produce como una enfermedad inflamatoria transparietal crónica que afecta lo más comúnmente al íleon distal y al colon pero también puede producirse en cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano y el área perianal. Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen generalmente diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, adelgazamiento y distensión abdominal. La colitis ulcerosa también es una enfermedad crónica, inespecífica, inflamatoria y ulcerosa que surge en la mucosa colónica y se caracteriza por la presencia de diarrea hemorrágica. Estas enfermedades intestinales inflamatorias están provocadas generalmente por inflamación granulomatosa crónica en todo el tubo digestivo, implicando nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debe inhibir la formación de los brotes y evitar la formación de granulomas. Las enfermedades intestinales inflamatorias también presentan manifestaciones extraintestinales, tales como lesiones cutáneas. Tales lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden producirse en muchos sitios distintos al tubo digestivo. La inhibición de la angiogénesis por los inhibidores de PI3K según la presente invención puede reducir la entrada de células inflamatorias y evitar la formación de lesiones.

La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como un trastorno granulomatoso multiorgánico. Los granulomas de esta enfermedad pueden formarse en cualquier parte del cuerpo. Por tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad es activa. Los granulomas se crean mediante los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Usando los inhibidores de PI3K según la presente invención para inhibir la angiogénesis, puede inhibirse tal formación de granulomas. La psoriasis, que también es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de diversos tamaños. El tratamiento usando estos inhibidores solos o junto con otros agentes antiinflamatorios debe prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar al paciente alivio de los síntomas.

La artritis reumatoide (AR) también es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación inespecífica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el revestimiento sinovial de las articulaciones experimentan angiogénesis.

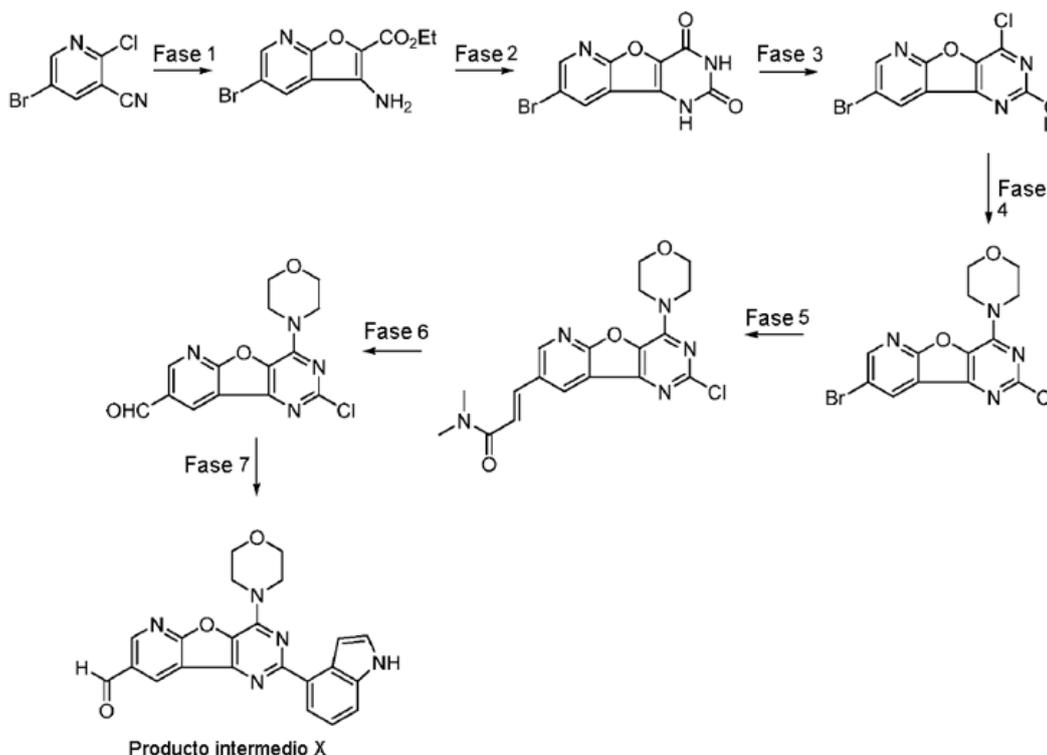
Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies de oxígeno reactivo que conducen a crecimiento del paño y destrucción de cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir de manera activa a, y ayudar a mantener, el estado crónicamente inflamado de artritis reumatoide. El tratamiento usando inhibidores de PI3K según la presente invención solo o junto con otros agentes anti-AR puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

Preferiblemente, el estado es cáncer, particularmente leucemias que incluyen leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda, linfomas, tumores sólidos, y tumores negativos para PTEN incluyendo cánceres hematológicos, de mama, de pulmón, de endometrio, de piel, de cerebro y de próstata negativos para PTEN (donde PTEN se refiere a "homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma 10"). Más preferiblemente, el estado que va a tratarse en un paciente que lo necesita administrando una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer es un trastorno seleccionado de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerosis múltiple, psoriasis y otros trastornos inflamatorios de la piel, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria y rechazo de trasplante de órganos. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un método para tratar un paciente que padece un trastorno seleccionado del grupo que consiste en leucemias (incluyendo, por ejemplo, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda), linfoma, un cáncer de tumor sólido tal como cáncer de mama, de pulmón o de próstata, tumores negativos para PTEN incluyendo cánceres hematológicos, de mama, de pulmón, de endometrio, de piel, de cerebro y de próstata negativos para PTEN (donde PTEN se refiere a "homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma 10") que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

Síntesis de producto intermedio X (un precursor de los compuestos de fórmula I)



- 5 **Reactivos y condiciones:** 1)  $K_2CO_3$ , glicolato de etilo, DMF, 115°C; 2) (i) isocianato de clorosulfonilo,  $CH_2Cl_2$ , 0-10°C luego t.a. (ii) agua, 75°C (iii) NaOH temp. máx. 40°C; 3)  $POCl_3$ , N,N-dimetilanilina, 107°C; 4) morfolina, MeOH, t.a.; 5) N,N,-dimetilacrilamida,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , NaOAc, DMF, 110°C; 6)  $NaIO_4$ ,  $OsO_4$ , THF, agua, t.a.; 7) éster pinacol del ácido indol-4-borónico,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , carbonato de sodio, dioxano, agua, 102°C.

#### i. Etil-3-amino-5-bromofuro[2,3-b]piridin-2-carboxilato

- 10 A un matraz de 10 l bajo  $N_2$  (g) se le añadió 5-bromo-2-cloropiridin-3-carbonitrilo (435 g, 2,0 mol, 1 eq), DMF (2790 ml) y carbonato de potasio (553 g, 4,0 mol, 2 eq). Esto se siguió con la adición de glicolato de etilo (208,2 ml, 2,2 mol, 1,1 eq). Se calentó la mezcla de reacción hasta 115°C durante la noche. Tras la finalización, se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se añadió agua (13,1 l), esto condujo a la formación de un precipitado. Se agitó la mezcla durante 20 min, luego se filtró. Se secó el sólido marrón resultante a 50°C, se suspendió en  $Et_2O$ :heptano (9:1, 2,8 l) y se filtró para dar 405,6 g. La purificación adicional mediante extracción Soxhlet usando TBME (4,5 l) produjo el producto como un sólido amarillo (186 g, 34%). Se repitió dos veces este procedimiento.

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ : 8,53 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 5,00 (s. a., 2H), 4,44 (c, J=7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J=7,0 Hz, 3H).

EM ( $ES^+$ ) 309 (100%,  $[M+Na]^+$ ), 307 (100%,  $[M+Na]^+$ ).

- 20 **ii. 12-Bromo-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4,6-diona**

- A etil-3-amino-5-bromofuro[2,3-b]piridin-2-carboxilato (239,0 g, 0,84 mol, 1 eq) disuelto en  $CH_2Cl_2$  (5,5 l) se le añadió isocianato de clorosulfonilo (87,6 ml, 1,0 mol, 1,2 eq) gota a gota a 0-10°C. Se agitó la reacción resultante durante 30 min, se depuró hasta sequedad y se molió el sólido resultante para dar un polvo fino. Se añadió agua (5,5 l) al sólido y se calentó la suspensión a 75°C durante 1 h. Tras enfriar hasta t.a., se añadió NaOH sólido (335 g, 8,4 mol, 10 eq) permitiendo que la reacción fuera exotérmica (temperatura máxima 40°C). Se enfrió la reacción hasta 0-10°C y se ajustó el pH a 5-6 usando HCl 5 M (~1 l). Se agitó la reacción durante 30 min, luego se filtró. Se lavó el sólido con agua (2,3 l) y se sacó seco. El secado adicional en un horno de vacío a 40°C produjo el producto como un sólido marrón (193 g, 76%). Se repitió dos veces este procedimiento.

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta_H$ : 12,01 (s. a., 1H), 11,58 (s.a., 1H), 8,72 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

EM (ES<sup>-</sup>) 282 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

iii. 12-Bromo-4,6-dicloro-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

A 12-bromo-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4,6-diona (387 g, 1,27 mol, 1 eq) se le añadió POCl<sub>3</sub> (6070 ml) y *N,N*-dimetilanilina (348 ml, 2,8 mol, 2,2 eq). Se calentó la mezcla a 107°C durante 10 h. Una vez enfriada hasta t.a., se retiró el disolvente mediante destilación por azeotropo a vacío con tolueno (3 x 3,9 l). Se dividió el residuo resultante entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,76 l) y agua (3,9 l) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 3,9 l). Se volvió a extraer la fase acuosa combinada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,7 l) y las sustancias orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se depuraron para producir el producto como un sólido marrón (429 g, ~cuant.).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,78 (d, J=2,5Hz, 1 H), 8,72 (d, J=2,5Hz, 1 H).

iv. 12-Bromo-4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

A 12-bromo-4,6-dicloro-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (419,3 g, 1,32 mol, 1 eq) en MeOH (8588 ml) se añadió morfolina (259 ml, 2,90 mol, 2,2 eq) a t.a.. Tras agitar durante 2 h, se añadió agua (0,8 l). Luego se enfrió hasta 0-5°C y se agitó durante 30 min adicionales. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua (5,2 l) y se sacó seco. La purificación adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (1:0-9:1) produjo el producto deseado (419 g, 84%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,66 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 4,07-4,21 (m, 4H), 3,85-3,91 (m, 4H).

EM (ES<sup>+</sup>) 393 (100%, [M+Na]<sup>+</sup>), 391 (80%, [M+Na]<sup>+</sup>).

v. (2E)-3-[4-Cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-12-il]-*N,N*-dimetilprop-2-enamida

A 12-bromo-4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (60 g, 0,15 mol, 1 eq) se le añadió *N,N*-dimetilacrilamida (16,7 ml, 0,15 mol, 1 eq), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3,4 g, 4,5 mmol, 0,03 eq) y NaOAc (40 g, 0,45 mol, 3 eq) en DMF (1,2 l). Se calentó la reacción a 110°C durante 7 h. Se repitió este procedimiento 3 veces y se combinaron los lotes. Una vez se enfrió hasta t.a., se retiró el disolvente a vacío y se dividió el residuo resultante entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,5 l) y agua (5,5 l). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 4 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2 x 4 l), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se depuraron. Se suspendió el sólido resultante en EtOAc/heptano (1:1, 0,8 l) durante 30 min, se filtró y se lavó con EtOAc/heptano (1:1, 2 x 450 ml). El secado adicional en un horno de vacío a 40°C produjo el producto deseado como un sólido naranja (203,0 g, 86%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,70 (s, 2H), 7,82 (d, J=15,6Hz, 1 H), 7,07 (d, J=15,6Hz, 1 H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,85-3,93 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

EM (ES<sup>+</sup>) 388 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

vi. 4-Cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno-12-carbaldehído

Se disolvió (2E)-3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-12-il]-*N,N*-dimetilprop-2-enamida (124,0 g, 0,39 mol, 1 eq) en THF (12,4 l) a 65°C. Una vez se enfrió hasta 35°C, se añadieron agua (4,1 l), NaIO<sub>4</sub> (205,4 g, 1,17 mol, 3 eq) y OsO<sub>4</sub> (el 2,5% en peso en <sup>t</sup>BuOH, 80,3ml, 2%). Se agitó la reacción a t.a. durante 60 h. Se enfrió la reacción hasta 0-5°C, se agitó durante 30 min, luego se filtró. Se lavó el sólido con agua (545 ml) y se sacó seco. Se combinó el producto bruto con dos lotes adicionales (escala 2 x 118,3 g) y se suspendió en agua (6,3 l) durante 30 min a t.a.. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua (1,6 l) y se sacaron secos. El secado adicional en un horno de vacío produjo el producto deseado como un sólido rosa (260 g, 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>:MeOD, 9:1) δ<sub>H</sub>: 10,13 (s, 1H), 9,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,91 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,99-4,13 (m, 4H), 3,73-3,84 (m, 4H).

EM (ES<sup>+</sup>) 351 (100%, [M+MeOH+H]<sup>+</sup>).

vii. 4-(1*H*-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno-12-carbaldehído

A 4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno-12-carbaldehído (164,4 g, 0,52 mol, 1 eq) se le añadió éster pinacol del ácido indol-4-borónico (376,0 g, 1,55 mol, 3 eq), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (72,0 g, 0,10 mol, 2 eq) y carbonato de sodio (110,2 g, 1,04 mol, 2 eq) en dioxano (16,4 l)/agua (5,8 l). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 1 h. Luego se enfrió hasta 60-70°C. Se añadieron agua (9,8 l), salmuera (4,9 l) y EtOAc (9,5 l). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 9,5 l) a 60-65°C. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se depuraron. Se suspendió el sólido resultante en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(4,75 l) durante 30 min, se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 238 ml) y se sacó seco. El secado adicional en un horno de vacío a 40°C produjo el producto intermedio X como un sólido amarillo (135,7 g, 66%).

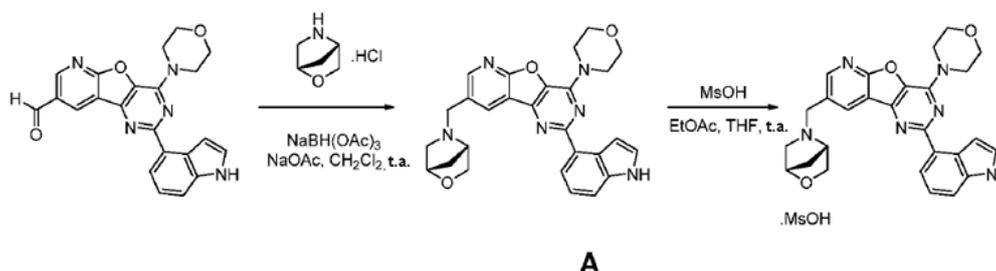
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 11,27 (s.a., 1H), 10,26 (s, 1H), 9,16 (d, J=2,3Hz, 1 H), 9,11 (d, J=2,3Hz, 1 H), 8,18 (d, J=7,5Hz, 1 H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,49 (t, J=2,8Hz, 1 H), 7,23 (t, J=7,7Hz, 1 H), 4,08-4,16 (m, 4H), 3,83-3,90 (m, 4H).

5 EM (ES<sup>+</sup>) 432,0 (100%, [M+MeOH+H]<sup>+</sup>).

#### Síntesis de ejemplos de la presente invención

##### Ejemplo A:

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1S,4D)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



10

A una suspensión de producto intermedio X (7,00 g, 17,53 mmol, 1 eq), clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (7,13 g, 52,58 mmol, 3 eq) y NaOAc (4,31 g, 52,58 mmol, 3 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (150 ml) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (7,43 g, 35,06 mmol, 2 eq). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Entonces, se repartió con NaOH 1 N (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml) luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-7:1) produjo el producto A como un sólido blanco (6,02 g, 71 %).

15

<sup>1</sup>H-RMN (300M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,65 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,37 (s. a., 1 H), 8,24 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,62 (td, J=2,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,22-4,30 (m, 4H), 4,18 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,98 (d, J=2,3 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 4H), 3,70 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1 H), 3,53 (s, 1 H), 2,94 (dd, J=10,0, 1,5 Hz, 1 H), 2,64 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,97 (dd, J=9,8, 1,9 Hz, 1H), 1,80 (dt, J=9,8, 1,1 Hz, 1H).

20

EM (ES<sup>+</sup>) 483,1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

25

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico

Se disolvió A (5,98 g, 12,38 mmol, 1 eq) en EtOAc (1 l) y THF (200 ml) calientes. Una vez se enfrió hasta t.a., se añadió lentamente una disolución de MsOH (884 µl, 13,6 mmol, 1,1 eq) en EtOAc (5 ml). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. Se agitó la suspensión vigorosamente durante 10 s luego se dejó en reposo a t.a. durante la noche. Según sedimentaba el sólido, se eliminó mediante decantación el sobrenadante en exceso (200 ml), luego se añadió EtOAc (200 ml). Se agitó la suspensión de nuevo y se dejó en reposo durante 1 h. Se repitió dos veces esta operación, luego se retiró el disolvente a vacío. Se obtuvo la forma de sal de A como un sólido amarillo (6,50 g, 91%).

30

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>: 11,33 (s. a., 1H), 9,69-10,24 (m, 1H), 9,05 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,79-8,93 (m, 1H), 8,19 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,50 (t, J=2,7 Hz, 1 H), 7,24 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 4,64-4,89 (m, 2H), 4,47-4,61 (m, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,94-4,00 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 4H), 3,72-3,83 (m, 1 H), 3,29-3,46 (m, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,02-2,15 (m, 1 H).

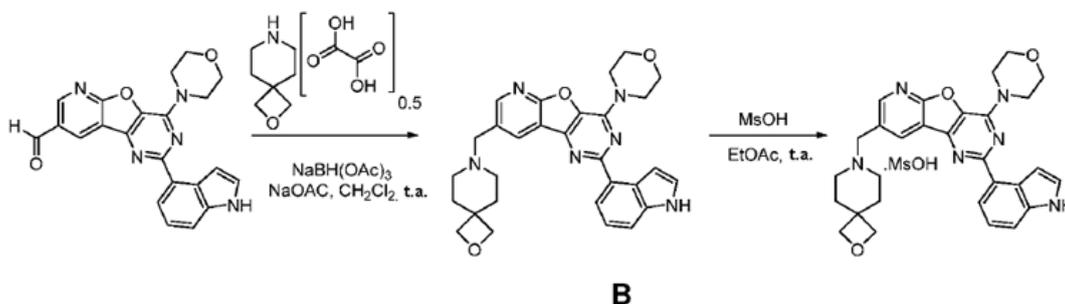
35

EM (ES<sup>+</sup>) 483,1 (100%, [M-MsOH+H]<sup>+</sup>).

##### Ejemplo B:

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7,4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno

40



5 A una suspensión de producto intermedio X (3,108 g, 7,78 mmol 1 eq), hemioxalato de 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonano (4,02 g, 23,3 mmol, 3 eq) y NaOAc (1,91 g, 23,3 mmol, 3 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (280 ml) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,30 g, 15,6 mmol, 2 eq). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Entonces, se repartió con NaOH 1 N (150 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con el 50% de salmuera (100 ml) luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-8:1) produjo el producto B como un sólido blanquecino (3,154 g, 79%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,59 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,41 (s. a., 1 H), 8,24 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,61 (t, J=2,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,37-7,41 (m, 1 H), 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 4,43 (s, 4H), 4,22-4,30 (m, 4H), 3,86-4,00 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,23-2,59 (m, 4H), 1,83-2,00 (m, 4H).

EM (ES<sup>+</sup>) 511,1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

*4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-{2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico*

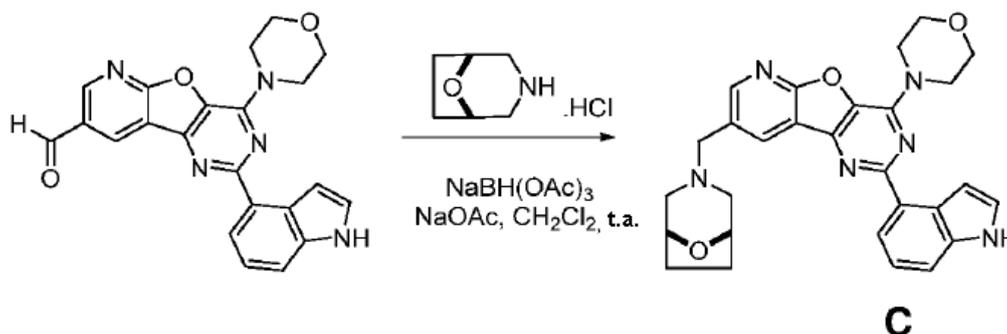
15 A una disolución de B (2,987 g, 5,854 mmol, 1 eq) en EtOAc (1,2 l, calentar hasta 70°C durante 5 min para disolver) a t.a. se le añadió una disolución de MsOH (590 µl, 6,14 mmol, 1,05 eq) en EtOAc (16 ml). Se formó un precipitado amarillo instantáneamente. Se agitó la suspensión vigorosamente durante 20 s luego se dejó en reposo a t.a. durante la noche. Se eliminó mediante decantación el sobrenadante en exceso (600 ml), luego se añadió EtOAc (500 ml). Se agitó la suspensión de nuevo y se dejó en reposo durante 1 h antes de que se eliminaran por decantación otros 500 ml de sobrenadante en exceso. Se retiró el disolvente a vacío para dar la forma de sal de F como un sólido amarillo (3,230 g, 91 %).

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>: 11,33 (s. a., 1H), 9,45 (s. a., 1H), 8,90 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,72 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,41-7,69 (m, 3H), 7,23 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 4,58 (d, J=3,8 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,03-4,22 (m, 4H), 3,81-3,97 (m, 4H), 3,40 (d, J=12,1 Hz, 2H), 2,88-3,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, J=13,9 Hz, 2H), 1,69-1,91 (m, 2H).

EM (ES<sup>+</sup>) 511,1 (100%, [M-MsOH+H]<sup>+</sup>).

*Ejemplo C:*

*4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-{8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno*



30 A una suspensión de producto intermedio X (100 mg, 0,25 mmol, 1 eq), clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (112 mg, 0,75 mmol, 3 eq) y NaOAc (62 mg, 0,75 mmol, 3 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (106 mg, 0,50 mmol, 2 eq). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Entonces,

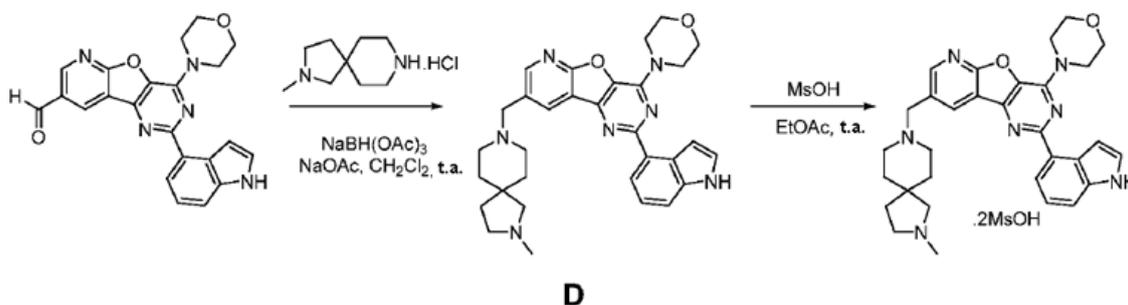
se repartió con NaOH 1 N (10 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (10 ml) luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-49:1) produjo el producto C como un sólido blanquecino (116 mg, 93%).

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,56 (d, J=3,6 Hz, 2H), 8,35 (s. a., 1H), 8,24 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,58-7,66 (m, 1 H), 7,51-7,57 (m, 1 H), 7,31-7,44 (m, 2H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,23-4,30 (m, 4H), 3,89-4,01 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,61 (d, J=10,7 Hz, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 2H).

EM (ES<sup>+</sup>) 497,1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

*Ejemplo D:*

- 10 4-(1H-Indol-4-il)-12-({2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



- 15 A una suspensión de producto intermedio X (1,02 g, 2,55 mmol, 1 eq), clorhidrato de 2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decano (1,46 g, 7,66 mmol, 3 eq) y NaOAc (628 mg, 7,66 mmol, 3 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (100 ml) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,08 g, 5,1 mmol, 2 eq). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Entonces, se repartió con NaOH 1 N (30 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (10 ml) luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0:1-4:1) produjo el producto D como un sólido blanco (890 mg, 65%).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,60 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,39 (s. a., 1 H), 8,24 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,62 (t, J=2,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=2,8 Hz, 1 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,59 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,38-2,50 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 1,54-1,73 (m, 7H).

EM (ES<sup>+</sup>) 538,2 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

- 25 4-(1H-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; bis(ácido metanosulfónico)

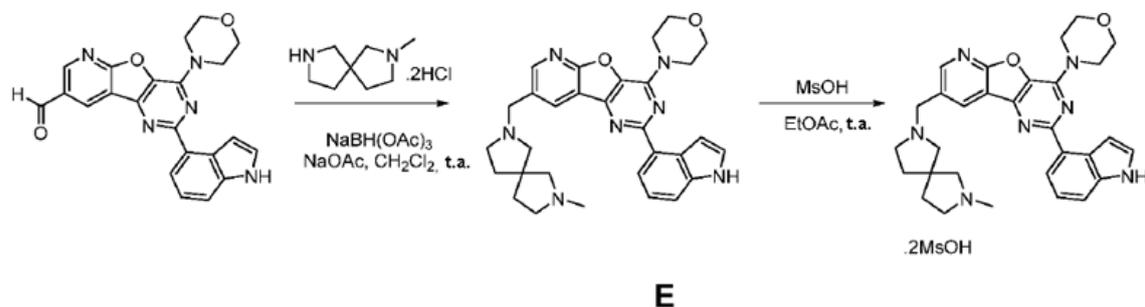
- 30 Se disolvió el compuesto D (821 mg, 1,52 mmol, 1 eq) en EtOAc caliente (400 ml). Una vez se enfrió hasta t.a., se añadió lentamente una disolución de MsOH (218 µl, 3,36 mmol, 2,2 eq) en EtOAc (5 ml). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. Se agitó la suspensión vigorosamente durante 10 s luego se dejó en reposo a t.a. durante la noche. Según se formaba el sólido, se eliminó por decantación el sobrenadante en exceso (200 ml), luego se añadió EtOAc (200 ml). Se agitó la suspensión de nuevo y se dejó en reposo durante 1 h. Se repitió esta operación dos veces, luego se retiró el disolvente a vacío. Se obtuvo la forma de sal de D como un sólido amarillo (1,037 g, 93%).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>: 11,32 (s. a., 1 H), 9,46-10,03 (m, 2H), 8,93 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,76 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,4, 0,7 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,50 (t, J=2,6 Hz, 1 H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 4,63 (s. a., 2H), 4,10-4,20 (m, 4H), 3,82-3,91 (m, 5H), 3,54-3,77 (m, 2H), 3,36-3,51 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 2,89-3,03 (m, 1 H), 2,80-2,89 (m, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,02-2,17 (m, 1 H), 1,65-1,95 (m, 4H).

EM (ES<sup>+</sup>) 538,2 (100%, [M-2MsOH+H]<sup>+</sup>).

*Ejemplo E:*

- 4-(1H-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



A una suspensión de producto intermedio X (250 mg, 0,63 mmol, 1 eq), diclorhidrato de 2-metil-2,7-diazaspiro[4,4]nonano (400 mg, 1,87 mmol, 3 eq) y NaOAc (305 mg, 3,70 mmol, 6 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 ml) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (265 mg, 1,25 mmol, 2 eq). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Entonces, se repartió con NaOH 1 N (10 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) y EtOAc (10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (10 ml) luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0:1-4:1) produjo el producto E como un sólido blanco (169 mg, 52%).

<sup>1</sup>H-RMN (300M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,58 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,48 (s. a., 1 H), 8,23 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,63 (t, J=2,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=2,7 Hz, 1 H), 7,29-7,36 (m, 1 H), 4,21-4,30 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 4H), 3,72-3,85 (m, 2H), 2,49-2,83 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 1,81-2,06 (m, 4H).

EM (ES<sup>+</sup>) 524,1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

*4-(1H-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; bis(ácido metanosulfónico)*

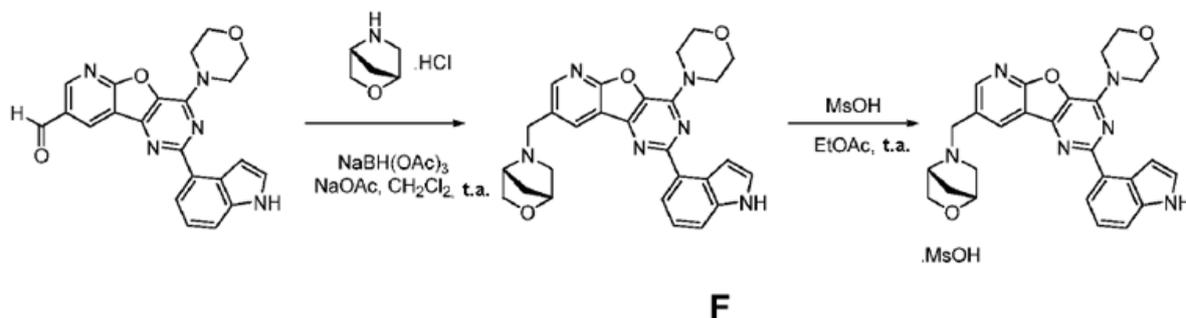
Se disolvió el compuesto E (129 mg, 0,25 mmol, 1eq) en EtOAc caliente (50 ml). Una vez se enfrió hasta t.a., se añadió lentamente una disolución de MsOH (35 µl, 0,54 mmol, 2,2 eq) en EtOAc (2 ml). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. Se agitó la suspensión vigorosamente durante 10 s luego se dejó en reposo a t.a. durante la noche. Según se formaba el sólido, se eliminó por decantación el sobrenadante en exceso (20 ml), luego se añadió EtOAc (20 ml). Se agitó la suspensión de nuevo y se dejó en reposo durante 1 h. Se repitió esta operación dos veces, luego se retiró el disolvente a vacío. Se obtuvo la forma de sal de E como un sólido amarillo (173 mg, 98%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>: 11,33 (s. a., 1H), 10,39 (s. a., 1H), 9,72-10,12 (m, 1H), 8,73-9,09 (m, 2H), 8,19 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,41-7,63 (m, 3H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 4,53-4,87 (m, 2H), 4,10-4,22 (m, 4H), 3,79-3,93 (m, 4H), 3,32-3,77 (m, 6H), 2,99-3,29 (m, 2H), 2,78-2,89 (m, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,87-2,22 (m, 3H).

EM (ES<sup>+</sup>) 524,5 (100%, [M-2MsOH+H]<sup>+</sup>).

*Ejemplo F:*

*4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno*



A una suspensión de producto intermedio X (200 mg, 0,50 mmol, 1 eq), clorhidrato de (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (204 mg, 1,50 mmol, 3 eq) y NaOAc (123 mg, 1,5 mmol, 3eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (160 mg, 0,76 mmol, 2 eq). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Entonces, se repartió con NaOH 1 N (20 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20ml). Se hicieron pasar los extractos orgánicos combinados a través de un separador de fases y se retiró el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-9:1) produjo el producto F como un sólido blanco (141,1 mg, 59%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 8,64 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,35 (s. a., 1 H), 8,23 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,18 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 3,97 (d, J=2,3 Hz, 2H), 3,93-3,97 (m, 4H), 3,68 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,93 (dd, J=10,0, 1,5 Hz, 1H), 2,62 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,95 (dd, J=9,8, 1,9 Hz, 1 H), 1,79 (dt, J=9,8, 1,1 Hz, 1 H).

5 EM (ES<sup>+</sup>) 483,1 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico

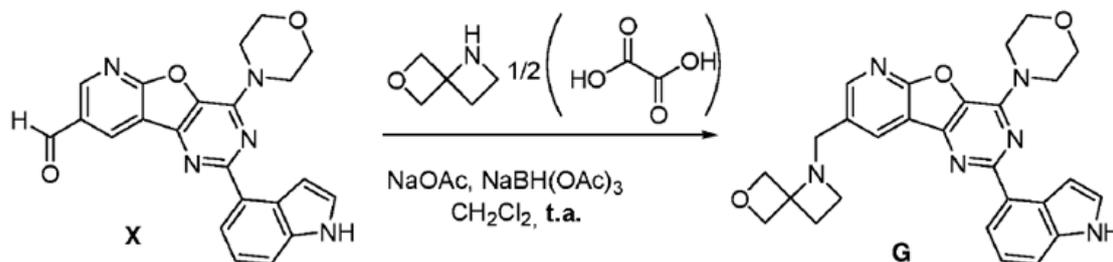
Se disolvió el compuesto F (141 mg, 0,29 mmol, 1 eq) en EtOAc caliente (100 ml) luego se trató con 0,87 ml de una disolución de MsOH 0,308 M en EtOAc con agitación en remolino vigorosa. Se apartó la mezcla durante la noche. Se decantó el sobrenadante en exceso (usando una pequeña pipeta Pasteur) y se añadió más EtOAc (50 ml). Se agitó la suspensión de nuevo vigorosamente, luego se dejó en reposo a t.a. durante la noche. Una vez más, se decantó el sobrenadante en exceso y se retiró el disolvente a vacío. Se secó el horno resultante en un horno de vacío a 40°C. La forma de sal de F se obtuvo como un sólido amarillo (160mg, 95%).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>: 11,33 (s. a., 1H), 9,65-10,16 (m, 1H), 9,05 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,83-8,90 (m, 1 H), 8,20 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,58-7,61 (m, 1 H), 7,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,51 (t, J=2,8 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 4,82 (dd, J=13,1, 4,5 Hz, 1H), 4,65-4,76 (m, 1H), 4,50-4,59 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,99 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 3,88 (t, J=4,5 Hz, 4H), 3,78 (dd, J=9,5, 1,4 Hz, 1 H), 3,31-3,38 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,02-2,18 (m, 1 H).

EM (ES<sup>+</sup>) 483,2 (100%, [M-MsOH+H]<sup>+</sup>).

20 *Ejemplo G*

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-{6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



25 Se suspendieron el producto intermedio X (125 mg, 0,31 mmol), hemioxalato de 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano (134 mg, 0,93 mmol, 3 eq) y NaOAc (76 mg, 0,93 mmol, 3 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) a t.a.. Se agitó la mezcla durante 15 min, entonces se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (131 mg, 0,62 mmol, 2 eq). Se agitó la suspensión resultante a t.a. durante la noche. Entonces se repartió la mezcla de reacción con NaOH 0,5 N (8 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con el 50% de salmuera (5 ml), luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en DMSO (2 ml) y se purificó mediante CL-EM preparativa básica para producir G como un sólido blanco (48 mg, 32%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>: 11,30 (s. a., 1H), 8,62 (s, 2H), 8,18 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1 H), 7,22 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 4,89 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,55 (d, J=7,3 Hz, 2H), 4,08-4,17 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,81-3,91 (m, 4H), 3,03 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,32 (t, J=6,7 Hz, 2H).

EM (ES<sup>+</sup>) 483,3 (100%, [M+H]<sup>+</sup>).

35 Datos biológicos

A continuación se indican los datos de inhibición de selectividad de forma en veces contra las isoformas de PI3K, tal como se determina usando un ensayo bioquímico HTRF.

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> en veces			
	p110β/p110α	p110β/p110γ	p110δ/p110α	p110δ/p110γ
A	*	*	**	**

## ES 2 673 278 T3

B	**	**	**	**
D	**	**	**	**
E	**	**	**	**

Clave: \* =  $\geq 10x \geq 50x$ ; \*\* =  $\geq 50x$

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> (nM) PI3K			
	p110 $\alpha$	p110 $\beta$	p110 $\delta$	p110 $\gamma$
G	*	*	*	**

Clave: \*\*\*\*  $\geq 10 \mu\text{M}$ ; \*\*\*  $\leq 10 \mu\text{M} \geq 1 \mu\text{M}$ ; \*\*  $\leq 1 \mu\text{M} \geq 500 \text{ nM}$ ; \*  $\leq 500 \text{ nM}$

### 5 Datos comparativos de farmacocinética de roedores

Los compuestos dados a conocer tienen una biodisponibilidad aumentada y aclaramiento reducido (datos a continuación para ratones).

#### Ejemplo A

10 Se usó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y el aclaramiento, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;
- Cepa = CD1;
- n = 3 ratones macho por punto de tiempo por ruta;
- Muestreo de sangre terminal en 8 puntos de tiempo (5 min, 10 min, 0,5 h, 1 h, 3 h, 6 h, 8 h y 24 h);
- 15 • Recogida de plasma, bioanálisis y notificación de AUC, AUMC, Vss, CL, semivida, MRT y biodisponibilidad.

Formulación: DMSO al 10%, solución salina al 90%

Dosificación: 10 mg/kg por vía oral y 5 mg/kg por vía intravenosa

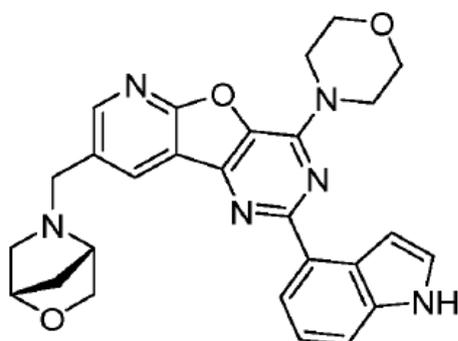
Resumen de PK en plasma:

Parámetros - por vía intravenosa, 5 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
t <sub>1/2</sub> (h)	1,3
T <sub>máx</sub> (h)	0,08
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	2640
AUC <sub>última</sub> (h*ng/ml)	3905
AUC <sub>todas</sub> (h*ng/ml)	3905
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)	3946
Aclaramiento (ml/h/kg)	1267
Vd (ml/kg)	2441

Parámetros - por vía oral, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
-------------------------------------	-------------------------

$t_{1/2}$ (h)	1,3
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	1,00
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	1973
AUC <sub>última</sub> (h*ng/ml)	5625
AUC <sub>todas</sub> (h*ng/ml)	5625
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)	5822
F	73,77%

## Ejemplo A



Biodisponibilidad oral (F) = 74%

5 Aclaramiento = 21 ml/min/kg

Ejemplo B

Se usó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y el aclaramiento, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;
- 10 • Cepa = Balb/c;
- Se dividieron 18 ratones macho en dos grupos, grupo 1 (3 mg/kg; por vía intravenosa), grupo 2 (10 mg/kg; por vía oral) comprendiendo cada grupo nueve ratones;
- Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 60  $\mu$ l) del plexo retro-orbital con anestesia de isoflurano ligera de modo que las muestras se obtuvieron a dosis previa, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h (por vía intravenosa) y dosis previa, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h (por vía oral);
- 15 • Se recogieron las muestras de sangre de un conjunto de tres ratones en cada punto de tiempo en un tubo de microcentrifuga marcado que contenía K2EDTA como anticoagulante;
- Se separaron muestras de plasma mediante centrifugación de sangre completa y se almacenaron por debajo de -70°C hasta el bioanálisis;
- 20 • Se procesaron todas las muestras para análisis mediante precipitación de proteínas usando acetonitrilo (ACN) y se analizaron con ajuste para el propósito del método de CL/EM/EM (LLOQ: 2,02 ng/ml);
- Se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando la herramienta de análisis no compartimental de Phoenix WinNonlin (versión 6.3).

Formulación:

- 25 A los animales en el grupo 1 se les administró por vía intravenosa la formulación de disolución del ejemplo B en propilenglicol al 20%, el 50% de PEG 400 y el 30% de (HP $\beta$ CD al 20% en agua) por medio de la vena de la cola a una dosis de 3 mg/kg.

## ES 2 673 278 T3

A los animales en el grupo 2 se les administró la formulación de disolución oral del ejemplo B en propilenglicol al 20%, el 50% de PEG 400 y el 30% de (HPβCD al 20% en agua) a una dosis de 10 mg/kg;

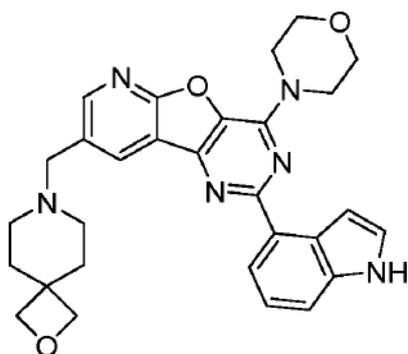
Dosificación: 10 mg/kg por vía oral y 3 mg/kg por vía intravenosa

Resumen de PK en plasma:

Parámetros - por vía intravenosa, 3 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$t_{1/2}$ (h)	1,23
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	621,42
$AUC_{\acute{u}ltima}$ (h*ng/ml)	1512,20
$AUC_{inf}$ (h*ng/ml)	1512,20
Aclaramiento (ml/h/kg)	1983,6
$V_{ss}$ (l/kg)	5,51
Parámetros - por vía oral, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	1,00
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	779,58
$AUC_{\acute{u}ltima}$ (h*ng/ml)	3725,56
$AUC_{inf}$ (h*ng/ml)	4103,86
F	74%

5

Ejemplo B



Biodisponibilidad oral (F) = 74%

Aclaramiento = 33 ml/min/kg

### 10 Ejemplo G

Se usó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y el aclaramiento, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;
- Cepa = Balb/c;

- 15
- Se dividieron 18 ratones macho en dos grupos, grupo 1 (3 mg/kg; por vía intravenosa), grupo 2 (10 mg/kg; por vía oral) comprendiendo cada grupo nueve ratones;
  - Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 60  $\mu$ l) del plexo retro-orbital con anestesia de isoflurano

ligera de modo que las muestras se obtuvieron a dosis previa, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h (por vía intravenosa) y dosis previa, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h (por vía oral);

- Se recogieron las muestras de sangre de un conjunto de tres ratones en cada punto de tiempo en un tubo de microcentrífuga marcado que contenía K2EDTA como anticoagulante;
- 5
- Se separaron muestras de plasma mediante centrifugación de sangre completa y se almacenaron por debajo de -70°C hasta el bioanálisis;
  - Se procesaron todas las muestras para análisis mediante precipitación de proteínas usando acetonitrilo (ACN) y se analizaron con ajuste para el propósito del método de CL/EM/EM (LLOQ: 2,47 ng/ml);
- 10
- Se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando la herramienta de análisis no compartimental de Phoenix WinNonlin (versión 6.3).

Formulación:

A los animales en el grupo 1 se les administró por vía intravenosa la formulación de disolución del ejemplo G en NMP al 5%, solutol HS-15 al 5% en disolución de HPβCD al 90% (HPβCD al 20% en agua RO) a dosis de 3 mg/kg.

- 15
- A los animales en el grupo 2 se les administró por vía oral formulación de solución 10 mg/kg del ejemplo G en NMP al 5%, solutol HS-15 al 5% en disolución de HPβCD al 90% (HPβCD al 20% en agua RO)

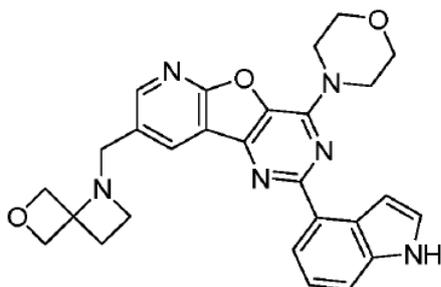
Dosificación: 10 mg/kg por vía oral y 3 mg/kg por vía intravenosa

Resumen de PK en plasma:

Parámetros - por vía intravenosa, 3 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$t_{1/2}$ (h)	0,59
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	2205,80
$AUC_{\acute{u}ltima}$ (h*ng/ml)	1918,37
$AUC_{inf}$ (h*ng/ml)	1935,24
Aclaramiento (ml/h/kg)	1550,4
$V_{ss}$ (l/kg)	1,25

Parámetros - por vía oral, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	0,25
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	833,35
$AUC_{\acute{u}ltima}$ (h*ng/ml)	1892,53
$AUC_{inf}$ (h*ng/ml)	2144,97
F	30%

Ejemplo G



Biodisponibilidad oral (F) = 30%

Aclaramiento = 26 ml/min/kg

Ejemplo comparativo (Ejemplo 1 en el documento WO2011/021038)

5 Se usó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y el aclaramiento, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;
- Cepa = CD1;
- n=3 ratones macho por punto de tiempo por ruta;
- Muestreo de sangre terminal en 8 puntos de tiempo (5 min, 10 min, 0,5 h, 1 h, 3 h, 6 h, 8 h y 24 h);
- 10 • Recogida de plasma, bioanálisis y notificación de AUC, AUMC, Vss, CL, semivida, MRT y biodisponibilidad.

Formulación: DMSO al 10%, solución salina al 90%

Dosificación: 10 mg/kg por vía oral y 5 mg/kg por vía intravenosa

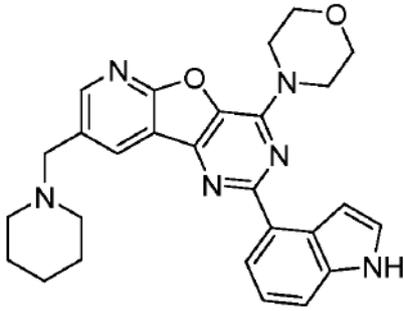
Resumen de PK en plasma:

Parámetros - por vía intravenosa, 5 mg/kg	Valor - Sal de mesilato	Valor - Sal de HCl
t <sub>1/2</sub> (h)	1,6	7,6
T <sub>máx</sub> (h)	0,08	0,08
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	1618	1712
AUC <sub>última</sub> (h*ng/ml)	1245	1479
AUC <sub>todas</sub> (h*ng/ml)	1245	1479
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)	1261	1515
Aclaramiento (ml/h/kg)	3966	3300
Vd (ml/kg)	4601	10063

Parámetros - por vía oral, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato	Valor - Sal de HCl
t <sub>1/2</sub> (h)	1,9	1,8
T <sub>máx</sub> (h)	1,0	1,0
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	212	322
AUC <sub>última</sub> (h*ng/ml)	657	849
AUC <sub>todas</sub> (h*ng/ml)	657	849
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)	700	896
F	27,8%	29,6%

15

Ejemplo 1 en el documento WO2011/021038 (comparativo)



Biodisponibilidad oral (F) = 28%

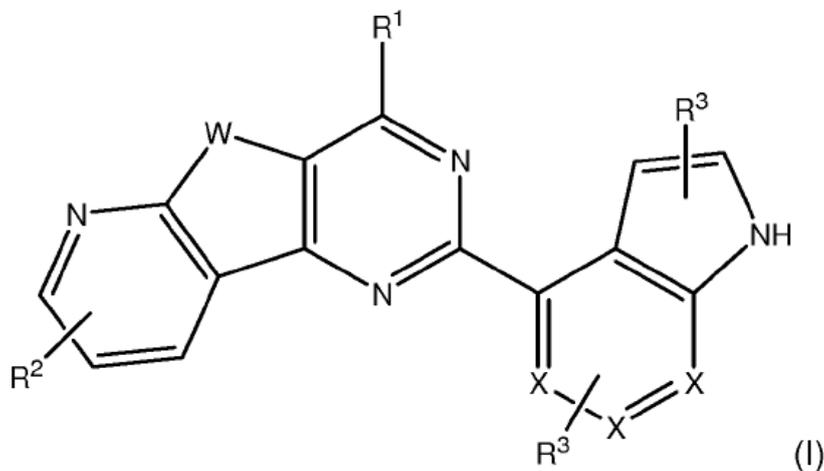
Aclaramiento = 66 ml/min/kg

### Resumen

Compuesto	Biodisponibilidad oral (F)	Aclaramiento (ml/min/kg)
Ejemplo A	74	21
Ejemplo B	74	33
Ejemplo G	30	26
Ejemplo 1 del documento WO2011/021038 (comparativo)	28	66

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



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

5 W es O, N-H, N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o S;

cada X es independientemente CH o N;

R<sup>1</sup> es un heterociclo opcionalmente sustituido, saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado de N u O;

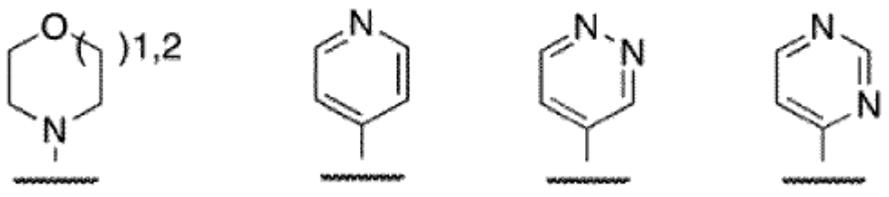
R<sup>2</sup> es LY;

10 cada L es un enlace directo, alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>,

Y es un heterociclo de 5-12 miembros no aromático opcionalmente sustituido condensado, en puente o espirocíclico que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N u O; y

15 cada R<sup>3</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halógeno, fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, O-fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, NH-acilo, NH-C(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo o heteroarilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se representa por cualquiera de las siguientes estructuras:



preferiblemente en el que R<sup>1</sup> es morfolina.

20 3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que W es O o S, preferiblemente en el que W es O.

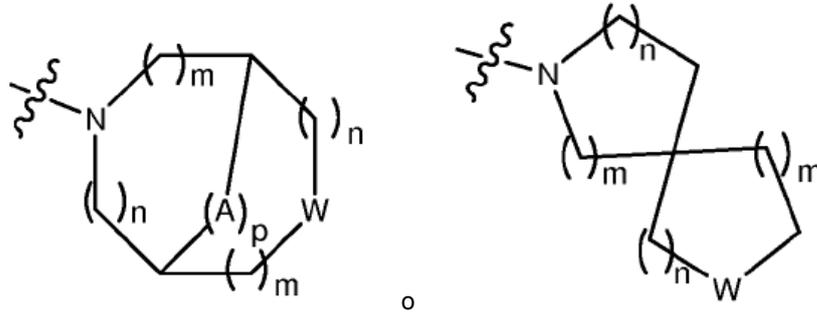
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es CH.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> es H.

25 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, preferiblemente metileno.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y contiene uno o dos heteroátomos, preferiblemente dos heteroátomos.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y se selecciona de:



en el que:

- 5 A se selecciona de O, S, NR<sup>4</sup> o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>;

W es NR<sup>4</sup>, O o CH<sub>2</sub>;

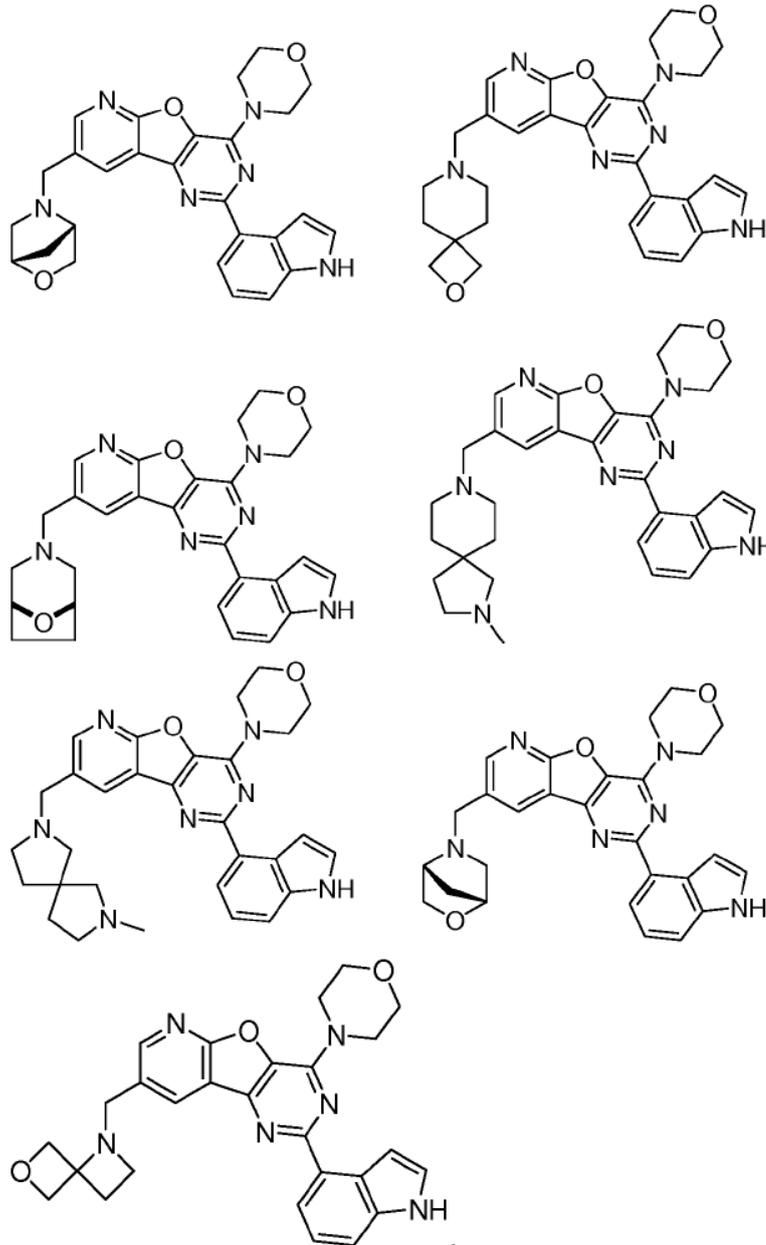
en el que R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, alqueniilo C<sub>2</sub>-<sub>10</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>;

p se selecciona de 0 ó 1;

cada m se selecciona independientemente de 0, 1 ó 2; y

- 10 cada n se selecciona independientemente de 1, 2 ó 3.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que A es O o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferiblemente metileno, y/o en el que W es O o CH<sub>2</sub>, preferiblemente O.
10. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, que se ilustra mediante una cualquiera de las siguientes estructuras:



11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquier reivindicación anterior, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 12. Compuesto o composición según cualquier reivindicación anterior, para su uso en terapia, preferiblemente en el que la terapia es de cáncer, un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio.
13. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 12, en el que el cáncer es una leucemia o un tumor sólido negativo para PTEN.
14. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la terapia es de artritis reumatoide.
- 10 15. Un compuesto o composición para su uso según la reivindicación 12, para su uso en terapia anti-rechazo tras un trasplante de órganos.