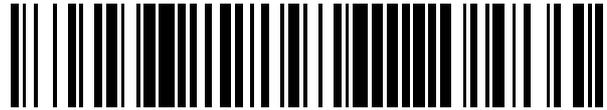


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 357**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2015 PCT/US2015/035161**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191754**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2015 E 15795017 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3154962**

54 Título: **Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa**

30 Prioridad:

13.06.2014 US 201462011905 P

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

25.03.2020

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**KIM, MUSONG;
YEUNG, SUET, CHUNG y
PERREAULT, STEPHANE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 750 357 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

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa

5 CAMPO

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos que inhiben selectivamente las actividades de las isoformas PI3K y sus usos en tratamientos terapéuticos.

10 ANTECEDENTES

15 La señalización celular a través de fosfoinositidas 3'-fosforilados se ha implicado en una variedad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización del factor de crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh et al., J. Biol. Chem., 274:8347-8350, 1999). La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI 3-quinasa o PI3K) es responsable de generar estos productos de señalización fosforilados. La PI3K se identificó inicialmente como una proteína asociada con oncoproteínas virales y tirosina quinasa de receptores de factor de crecimiento que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al., Trends Cell Biol., 2:358-60, 1992).

20 Se proponen tres clases de PI 3-quinasa (PI3K) en base a las especificidades del sustrato: PI3K de Clase I, fosforilato fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato, y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP), fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato, y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, respectivamente. También, PI-k de Clase II fosforilato PI y fosfatidilinositol-4-fosfato y PI3K de Clase III fosforilato PI.

25 La purificación inicial y la clonación molecular de PI 3-quinasa reveló que era un heterodímero que consiste de las subunidades p85 y p110 (Otsu et al., Cell, 65:91-104, 1991; Hiles et al., Cell, 70:419-29, 1992). Más tarde, se identificaron cuatro PI3K de Clase I distintas y se designaron como isoformas PI3K α , β , δ y γ . Cada isoforma consiste de una subunidad catalítica de 110 kDa distinta y una subunidad reguladora. Las subunidades catalíticas de PI3K α , β y δ (es decir, p110 α , p110 β y p110 δ , respectivamente) interactúan, individualmente, con la misma subunidad reguladora p85, mientras que la subunidad catalítica de PI3K γ (p110 γ) interactúa con una subunidad reguladora distinta p101.

30 Los estudios también han demostrado que cada isoforma DE PI3K tiene un patrón de expresión distinto. Por ejemplo, LA *PIK3CA* que codifica PI3K α muta frecuentemente en cánceres humanos (Engelman, Nat. Rev. Cancer, 9: 550-562, 2009). Además, PI3K δ generalmente se expresa en células hematopoyéticas. Además, las isoformas de PI3K muestran que están asociadas con la proliferación o la señalización de supervivencia en cánceres, enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Como cada isoforma de PI3K tiene una función biológica diferente, las isoformas de PI3K son objetivos potenciales para tratar el cáncer o el trastorno (Patentes de Estados Unidos N° 6.800.620; 8.435.988; 8.673.906; Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US2013/0274253).

35 Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar agentes terapéuticos que inhiban las isoformas de PI3K para tratar enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por PI3K.

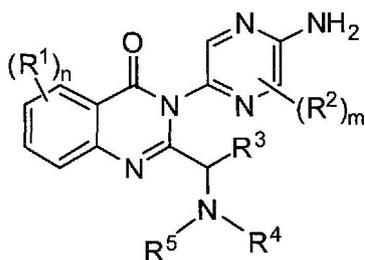
45 La US 2002/161014 se refiere a métodos para inhibir la actividad de la isoforma de fosfatidilinositol 3-quinasa delta (PI3K δ), y métodos para tratar enfermedades en las que la PI3K δ desempeña un papel en la función leucocitaria.

50 SUMARIO

La presente solicitud proporciona nuevos compuestos que son inhibidores de las isoformas de PI3K. La solicitud también proporciona composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos, y métodos para usar y elaborar los compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por isoformas de PI3K. La presente solicitud también proporciona compuestos para su uso en terapia. La presente solicitud proporciona además compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K. Además, la solicitud proporciona usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K.

60 En un primer aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):

65



(I)

15 en donde:

n es 1, 2 o 3;

m es 0 o 1;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆; y

R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cinco miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

La presente solicitud proporciona además un compuesto de acuerdo con un primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla del mismo, en donde

(i) cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, y propilo; y/o

(ii) R² se selecciona de metilo, etilo, y propilo; y/o

(iii) R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo; y/o

(iv) R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o

(v) R⁵ y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo; y/o

(vi) R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde R⁴ está sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, y -NH₂; o

(vii) R⁴ es pirimidilo sustituido con dos o tres miembros seleccionados del grupo que consiste de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, y -NH₂.

En una realización, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto es un (S)-enantiómero. En otra realización, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto es un (R)-enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto, por ejemplo, el inhibidor de PI3K, se selecciona de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, atropisómero, o una mezcla de los mismos. En otras realizaciones adicionales, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un atropisómero.

En un segundo aspecto, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de un vehículo farmacéuticamente aceptable pueden seleccionarse de portadores, adyuvantes y excipientes.

En un tercer aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un humano con necesidad de ello, en donde la enfermedad o afección se selecciona de cáncer, tumores malignos hematológicos, leucemias, linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células plasmáticas, tumor sólido, inflamación, fibrosis, trastornos autoinmunes, afecciones alérgicas, hipersensibilidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales,

infecciones virales, obesidad y enfermedades autoinmunes.

En una realización del tercer aspecto, la enfermedad o afección se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluyendo la diabetes tipo I), rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC (por ejemplo, neuroblastoma), tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma adulto multiforme, y astrocitoma adulto anaplásico), cáncer de hueso y sarcoma de tejidos blandos.

En un cuarto aspecto, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de un polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa poniendo en contacto el polipéptido con un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

En un quinto aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en un método para inhibir reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o la proliferación de células cancerosas.

En un sexto aspecto, la presente solicitud proporciona un kit que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos y una etiqueta y/o instrucciones de uso. En algunas realizaciones, la etiqueta y/o las instrucciones para el uso es/son una etiqueta y/o instrucciones para el uso de un compuesto en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección, en un humano con necesidad de ello, en donde la enfermedad, trastorno, o afección puede estar asociada o mediada con la actividad de PI3K.

En un séptimo aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en terapia.

También se proporcionan en la presente solicitud artículos de fabricación que incluyen un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, y un recipiente. En una realización, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringuilla precargada, o una bolsa intravenosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción expone métodos ejemplares, parámetros y similares. No se pretende que dicha descripción sea una limitación del alcance de la presente solicitud, sino que se proporciona como realizaciones ejemplares.

Como se usa en la presente, se pretende de manera general que las siguientes palabras, frases y símbolos tengan el significado que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

Se usa un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono. Un guion al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica ni implica direccionalidad en el orden en que se escribe o nombra un grupo químico.

El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro per se. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En ciertas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias

plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

5 "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados no ramificados o ramificados. Como se usa en la presente, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-penti, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos pueden estar abarcados, por lo que, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo.

15 "Alqueno" se refiere a un grupo alifático que contiene por lo menos un enlace doble de carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂₋₆) o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂₋₄). Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

20 "Alquino" se refiere a un grupo alifático que contiene por lo menos un enlace triple de carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₈), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₆), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₄). El término "alquino" también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

25 "Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

30 "Acilo" se refiere a un grupo -C(=O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetil-carbonilo y benzoilo.

35 "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo -C(=O)NR^yR^z como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo -NR^yC(=O)R^z, en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

40 "Amino" se refiere al grupo -NR^yR^z en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

45 "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) que incluye sistemas fusionados. Como se usa en la presente, el arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C₆₋₂₀), 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C₆₋₁₂), o 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C₆₋₁₀). Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

50 "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

55 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un único anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno (es decir, el grupo cíclico que tiene por lo menos un alqueno). Como se usa en la presente, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₀), 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₈), o 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

60 "Halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él usando un prefijo correspondiente al número de fracciones de halógeno unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

65

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo grupo heteroatómico o uno diferente. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo grupo heteroatómico o uno diferente. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no están limitados a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃, y -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en la presente, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono; y de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente, el heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C₁₋₂₀), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₁₂), o 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₈); y de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, de 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se superpone con el arilo como se ha definido anteriormente.

"Heterocicloalquilo se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterocicloalquilo" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterocicloalquilo que tiene por lo menos un alqueno). Un heterocicloalquilo puede ser un único anillo o múltiples anillos en donde los múltiples anillos pueden ser fusionados, puenteados o espiro. Como se usa en la presente, el heterocicloalquilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₂₋₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₂₋₁₂), de 2 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₂₋₁₀), 2 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₂₋₈), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₃₋₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C₃₋₆); teniendo de 1 a 5 heteroátomos en el anillo, de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, o 1 heteroátomo en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo.

"Hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Oxo" se refiere al grupo (=O) o (O).

"Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

Pueden usarse ciertos nombres químicos alternativos usados comúnmente. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también pueden ser referidos como un grupo "alquilenilo" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arilenilo" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos son referidas en la presente como una fracción, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el que la fracción está unida al resto de la molécula.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede tener lugar o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia tiene lugar y casos en los que no tiene lugar. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado que pueden ser reemplazado o no por una fracción distinta de hidrógeno.

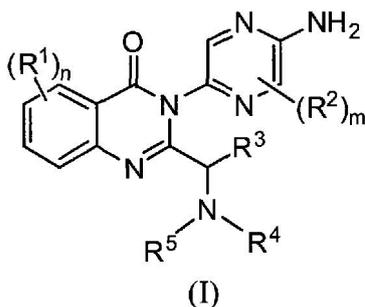
El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no están limitados a, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de los mismos. A modo de ejemplo, puede haber uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes. Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales añadidos hasta el infinito (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está el mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente con un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no se pretende que se incluyan en la presente. A menos

que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitadas a arilo sustituido con arilo (arilo sustituido). De manera similar, no se pretende que las definiciones anteriores incluyan patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 átomos de flúor o grupos heteroarilo que tienen dos átomos en el anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por el experto en la materia. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" incluye, pero no está limitado a, "alquilarilo". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo no está sustituido.

En algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En realizaciones adicionales, "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, hidroxilo; "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi y ciano, y "sulfonilo sustituido" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el que R está sustituido con uno o más sustituyentes de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En otras realizaciones, el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En realizaciones adicionales, los sustituyentes pueden estar sustituidos además con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

Compuestos inhibidores de PI3K

En un aspecto adicional, la presente solicitud proporciona inhibidores de PI3K que son compuestos de acuerdo con el primer aspecto que tienen la estructura de fórmula (I):



en donde:

n es 1, 2 o 3;

m es 0 o 1;

cada R^1 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} ;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, $-NH_2$, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} ; y

R^5 es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o R^5 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cinco miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

En una realización, los compuestos tienen la estructura de fórmula (I) en donde:

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

cada R^1 se selecciona independientemente de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, y propilo;

R^2 se selecciona de metilo, etilo, y propilo;

R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R^4 es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo y $-NH_2$; y

R⁵ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

5

En una realización adicional, los compuestos tienen la estructura de fórmula (I), en donde:

n es 1 o 2;

m es 0;

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, y propilo;

R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo bicíclico de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático, y por lo menos dos átomos de nitrógeno, y por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de bromo, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo y -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

20

En una realización adicional, los compuestos tienen la estructura de fórmula (I), en donde:

n es 1 o 2;

m es 0;

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, y propilo;

R⁴ es pirimidilo sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo y -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

30

En una realización adicional, los compuestos tienen la estructura de fórmula (I), en donde:

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, y propilo;

R² se selecciona independientemente de metilo, etilo, y propilo;

R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo monocíclico de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, y -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

50

En una realización adicional, los compuestos tienen la estructura de fórmula (I), en donde:

n es 1 o 2;

m es 0;

cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, y propilo;

R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo bicíclico de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático, y por lo menos dos átomos de nitrógeno, y por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, y -NH₂; y

R⁵ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

65

En una realización adicional, los compuestos tienen la estructura de fórmula (I), en donde:

- 5 n es 1 o 2;
m es 0;
cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, y propilo;
R⁴ es pirimidilo sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, y -NH₂; y
10 R⁵ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

- 15 En una realización adicional, los compuestos tienen la estructura de fórmula (I), en donde:

- n es 1 o 2;
m es 0;
cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, y propilo;
20 R⁴ es pirimidilo sustituido con dos o tres miembros, cada uno de los cuales se selecciona fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, y -NH₂; y
R⁵ es hidrógeno;

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

- 30 En ciertas realizaciones, n es 1 y la fracción R¹ puede estar localizada en cualquier posición del fenilo del anillo de quinazolinona. En otra realización, n es 2. Amos sustituyentes o fracciones de R¹ pueden ser iguales o diferentes. Dos fracciones de R¹ pueden estar localizadas en cualquiera de las dos posiciones del fenilo del anillo de quinazolinona. A modo de ejemplo, el primer R¹ puede ser orto, meta o para con respecto al segundo R¹.

- 35 En una realización, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄. En ciertas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo y trifluoroetilo. En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de flúor, cloro, yodo, ciano, metilo, etilo, difluorometilo (-CHF₂), y trifluorometilo (-CF₃). En una realización cada R¹ se selecciona independientemente de flúor, cloro, ciano, metilo, y trifluorometilo.

- 40 En ciertas realizaciones, m es 0. En algunas otras realizaciones, m es 1. Cuando m es 1, el sustituyente o fracción de R² puede estar localizado en cualquier posición del anillo de pirazina.

- 45 En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₄. En algunas otras realizaciones, R² se selecciona independientemente de metilo, etilo, propilo, y butilo. En una realización, R² es metilo.

- 50 En una realización, R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆. En realizaciones adicionales, R³ es alquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otras realizaciones, R³ es metilo, etilo, o ciclopropilo.

- 50 En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno.

- 55 En realizaciones adicionales, R³ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos (por ejemplo, carbono y nitrógeno, respectivamente) forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cinco miembros. En algunas otras realizaciones, el anillo heterocíclico de R³-R⁵ es pirrolidinilo.

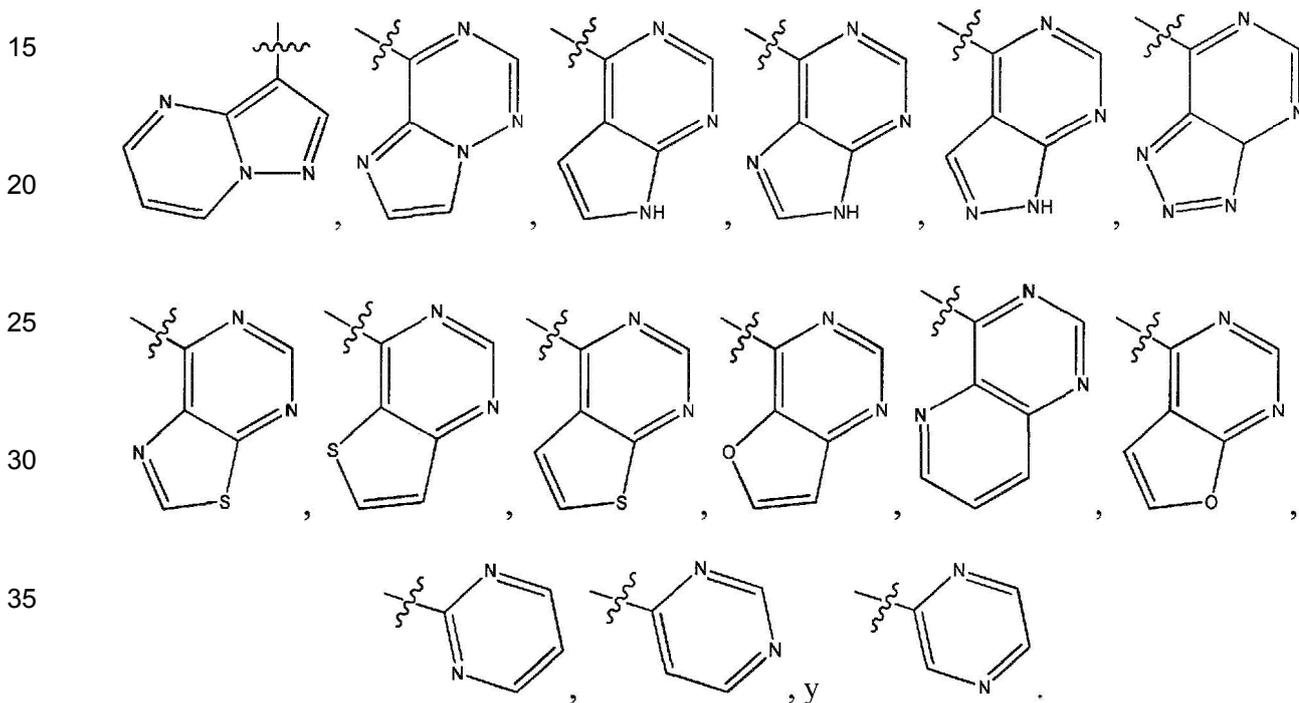
- En una realización, R³ es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

- 60 En realizaciones, R³ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos (por ejemplo, carbono y nitrógeno, respectivamente) forman opcionalmente un anillo heterocíclico de cinco miembros. En una realización, el anillo heterocíclico de R³-R⁵ es un heterocicloalquilo de cinco miembros. En algunas otras realizaciones, el anillo heterocíclico de R³-R⁵ es pirrolidinilo.

- 65 R⁴ es heteroarilo de seis a doce miembros (es decir, heteroarilo que tiene de seis a doce miembros del anillo) que tiene por lo menos dos átomos de nitrógeno y por lo menos un anillo aromático, en donde el heteroarilo

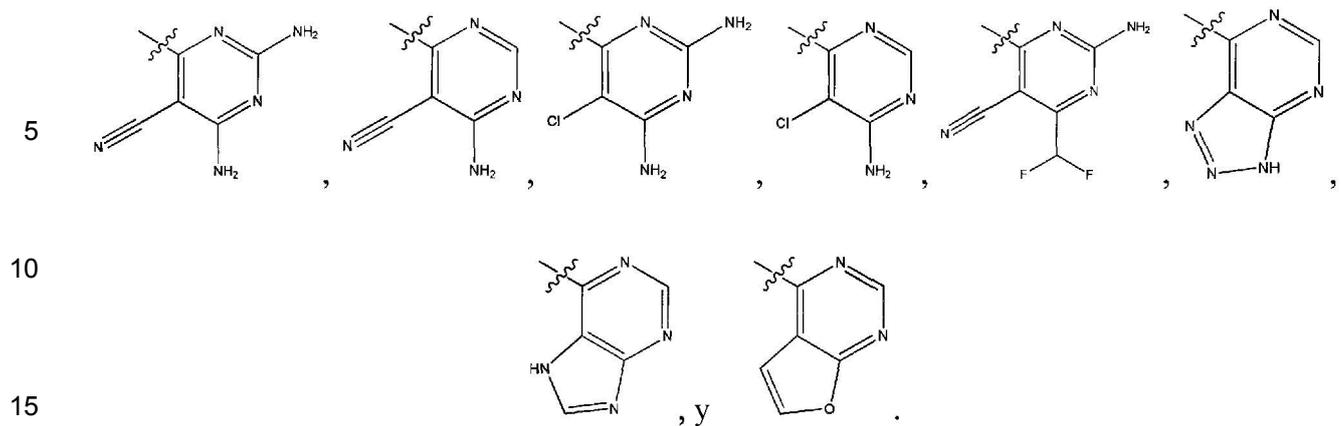
R⁴ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros (es decir, heteroarilo que tiene de seis a doce miembros del anillo). R⁴ puede ser heteroarilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene por lo menos dos átomos de nitrógeno. En ciertas realizaciones, R⁴ es un heteroarilo bicíclico que tiene por lo menos un anillo aromático, por lo menos dos átomos de nitrógeno y por lo menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S. En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, fuopirimidinilo o imidazotriazinilo.

En cualquiera de las fórmulas anteriores, R⁴ puede ser heteroarilo de seis a doce miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en donde el heteroarilo R⁴ se selecciona del grupo que consiste de



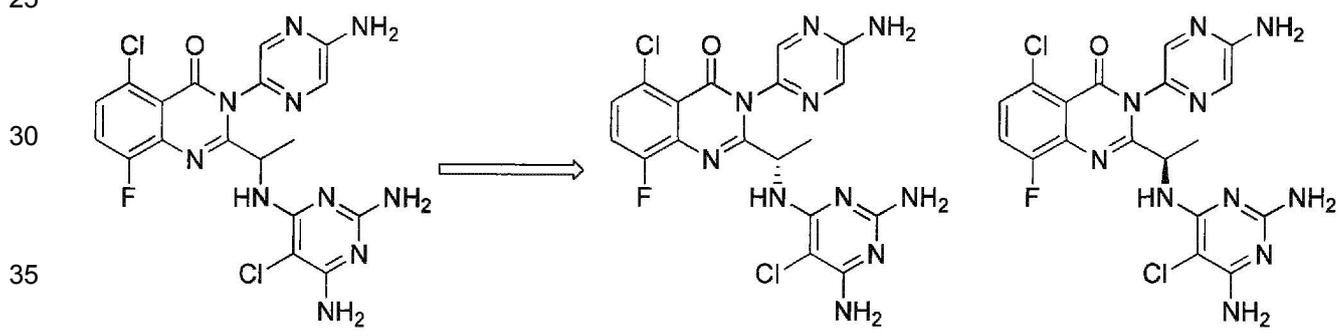
En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, fuopirimidinilo, e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano, y -NH₂. En otras realizaciones, R⁴ se selecciona de purinilo, pirimidinilo, tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, fuopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo y -NH₂. En ciertas otras realizaciones, R⁴ se selecciona de tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, fuopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con dos miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo y -NH₂. En otras realizaciones, R⁴ se selecciona de tiazolopirimidinilo, piridopirimidinilo, tienopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, fuopirimidinilo e imidazotriazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo y -NH₂. En algunas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo, cada uno del pirimidinilo o pirazinilo está sustituido con por lo menos un -NH₂. En ciertas otras realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, ciano y -NH₂. En ciertas realizaciones, R⁴ es pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con por lo menos dos o tres miembros, cada uno de los miembros se selecciona independientemente de -NH₂, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo y trifluoropropilo. En otra realización, R⁴ se selecciona de

65



20 Los compuestos de la presente solicitud pueden llevar uno o más centros quirales. Los compuestos que llevan el centro quiral tienen la misma fórmula molecular y el mismo nombre químico con diferentes designaciones de estereoisómeros. Por ejemplo, la siguiente 3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona que lleva un centro quiral puede resolverse en los enantiómeros (S) y (R), (S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona y ((R)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona.

25



40 Los compuestos representativos de la presente solicitud se enumeran en la Tabla 1 siguiente. Compuestos representativos adicionales se enumeran en la Tabla 1a siguiente. Los compuestos se pueden nombrar usando los sistemas de nomenclatura y los símbolos que son comúnmente reconocidos en la técnica de la química, incluyendo, por ejemplo, ChemBioDraw Ultra 12.0, Chemical Abstract Service (CAS), y la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). Por ejemplo, el compuesto 2 en la tabla 1 se puede nombrar como 2,4-diamino-6-[[[(1S)-1-[3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-quinazolin-2-il]etil]amino] pirimidina-5-carbonitrilo o (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo usando IUPAC o ChemBioDraw Ultra 12.0, respectivamente.

45

50

Tabla1. Compuestos Representativos

Nº	Estructura	Nº	Estructura
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7			

Tabla1a. Compuestos Representativos

Nº	Estructura	Nº	Estructura
14		18	
15		19	
16		20	
17		21	

La presente solicitud proporciona sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros de doble enlace, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos, atropisómeros, polimorfos, o una mezcla de los mismos, de los compuestos descritos en la presente. Además, la presente solicitud proporciona los compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Se sabe que el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros de doble enlace, racematos, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros, o solvatos de los mismos, cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los términos "un compuesto de la presente solicitud", "un compuesto descrito en la presente", "un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente", o cualquier variante de los mismos se refieren a un compuesto que tiene la estructura de la fórmulas (I). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente solicitud son los Compuestos 1-21 como se describe en la presente.

"Farmacéuticamente aceptable" o fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos como se describen en la presente, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano. Las "sales farmacéuticamente aceptables" o las "sales fisiológicamente aceptables" se refieren a sales de compuestos

farmacéuticos que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto subyacente, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Hay sales de adición de ácido y sales de adición de base. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los expertos en la técnica conocen ácidos y bases útiles para la reacción con un compuesto subyacente para formar sales farmacéuticamente aceptables (sales de adición de ácido o de base, respectivamente). De manera similar, los métodos de preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de un compuesto subyacente (tras la divulgación) son conocidos por un experto en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en Berge, et al., Journal of Pharmaceutical Science, enero de 1977 vol. 66, N°1 y otras fuentes. Si los compuestos descritos en la presente se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de ácido. 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 solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos.

"Isómeros" se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Como se usa en la presente, el término isómeros indica isómeros de doble enlace, racematos, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Los isómeros individuales, como enantiómeros o diastereómeros, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de una mezcla de isómeros. La resolución de una mezcla de isómeros (por ejemplo, racematos) puede lograrse, por ejemplo, mediante métodos convencionales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o la cromatografía, usando, por ejemplo una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Los "isómeros de doble enlace" se refieren a las formas Z- y E- (o formas cis- y trans-) de los compuestos con enlaces dobles de carbono-carbono.

"Atropisómeros" se refiere a estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita la rotación alrededor de un enlace simple en la molécula, o se obstaculiza en gran medida, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace simple son asimétricos, es decir, no requieren un estereocentro. Cuando la barrera rotacional sobre el enlace simple es lo suficientemente alta, y la interconversión entre conformaciones es lo suficientemente lenta, puede permitirse la separación y el aislamiento de las especies isoméricas. Los atropisómeros pueden separarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción incluya atropisómeros individuales, así como mezclas. Además, como entienden los expertos en la técnica, los atropisómeros pueden representarse por el mismo nombre químico con diferentes designaciones de atropisómeros.

"Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

"Estereoisómeros" o "formas estereoisoméricas" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción incluya estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Capítulo 4 de Advanced Organic Chemistry, 4ª Ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

"Tautómeros" o "formadores tautoméricos" se refieren a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, como los tautómeros enol-ceto e imino-enamina, o heteroarilos como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

Un "solvato" se forma por la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente. También se proporcionan hidratos de los compuestos de cualquiera de las fórmulas.

Un "profármaco" se define en el campo farmacéutico como un derivado biológicamente inactivo de un fármaco que, tras la administración al cuerpo humano, se convierte en el fármaco original biológicamente activo de acuerdo con alguna vía química o enzimática.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un (S)-enantiómero. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un (R)-enantiómero. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un atropisómero.

La presente solicitud también proporciona una composición que contiene una mezcla de enantiómeros del compuesto como se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la mezcla es una mezcla racémica. En otras realizaciones, la composición comprende el (S)-enantiómero de un

compuesto en exceso sobre el (R)-enantiómero correspondiente del compuesto. En algunas realizaciones, la composición contiene el (S)-enantiómero del compuesto y está sustancialmente libre de su (R)-enantiómero correspondiente. En ciertas realizaciones, una composición sustancialmente libre del (R)-enantiómero tiene menos de o aproximadamente un 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05% o 0,01% del (R)-enantiómero. En otras realizaciones, la composición que contiene el (S)-enantiómero de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, predomina sobre su (R)-enantiómero correspondiente en una relación molar de por lo menos o aproximadamente 9:1, por lo menos o aproximadamente 19:1, por lo menos o aproximadamente 40:1, por lo menos o aproximadamente 80:1, por lo menos o aproximadamente 160:1, o por lo menos o aproximadamente 320:1.

La composición que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede contener el compuesto en exceso enantiomérico (e.e.). A modo de ejemplo, un compuesto con un 95% de (S)-isómero y un 5% de (R)-isómero tendrá un e.e. del 90%. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un e.e. de por lo menos o aproximadamente un 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un atropisómero. Otra realización proporciona la composición que contiene una mezcla de atropisómeros del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A modo de ejemplo, un compuesto con un 95% de un atropisómero y un 5% de los otros atropisómeros. En algunas realizaciones, un compuesto con aproximadamente un 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10% de un atropisómero y un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90%, respectivamente, de los otros atropisómeros.

La presente solicitud también proporciona las formas de base libre de los compuestos descritos en la presente. En ciertas realizaciones, en la presente se proporcionan los enantiómeros, (R) o (S), de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente. En otras realizaciones, en la presente se proporcionan los atropisómeros de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

La presente solicitud proporciona además composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato de los mismos. La composición puede incluir mezclas racémicas, mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros individuales o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente, lo mismo que si todas y cada una de las formas isoméricas estuvieran enumeradas específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, también se proporcionan por la presente solicitud polimorfos, como formas cristalinas y amorfas, de los compuestos descritos en la presente. En algunas realizaciones, también se proporcionan quelatos, complejos no covalentes, y mezclas de los mismos, de los compuestos de la fórmula descrita aquí o sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos. Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto con un ion metálica en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejos puede producirse a través de interacciones de van der Waals, formación de enlaces de hidrógeno, e interacciones electrostáticas (también denominadas formación de enlaces iónicos).

Usos terapéuticos de los compuestos

Los compuestos de las fórmulas como se describen en la presente una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato de los mismos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por isoformas de PI3K. Además, la solicitud proporciona los compuestos como se describen en la presente para su uso en terapia. También, en la presente se proporcionan métodos para inhibir una o más isoformas de PI3K. En una realización, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de PI3 δ usando el compuesto como se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato del mismo. En otra realización, se proporcionan métodos para inhibir las actividades de PI3K α y/o PI3K β usando el compuesto como se describe en la presente o u una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato del mismo. La solicitud proporciona además los compuestos como se describen en la presente para su uso en métodos para usar en tales métodos. Las isoformas de PI3K pueden inhibirse selectiva o específicamente. Adicionalmente, los compuestos como se describen en la presente pueden usarse para inhibir la actividad de PI3K terapéuticamente o profilácticamente, como PI3K δ y/o PI3K β .

Los compuestos de acuerdo con la presente solicitud pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos pueden estar en forma de compuestos, anticuerpos, polipéptidos o polinucleótidos. El agente terapéutico incluye, pero no está limitado a, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un

agente antiproliferativo, un agente antifibrótico, un agente antiangiogénico, un anticuerpo terapéutico o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la solicitud proporciona un producto que comprende un compuesto descrito en la presente y un agente terapéutico adicional como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia, por ejemplo, un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por isoformas de PI3K.

Además, los agentes terapéuticos pueden ser aquellos que inhiben o modulan las actividades de la tirosina quinasa de Bruton, la tirosina quinasa del bazo, quinasa reguladora de la señal de apoptosis, quinasa Janus, lisil oxidasa, proteínas similares a la lisil oxidasa, metalopeptidasa de matriz, proteína que contiene bromodominio, receptor de adenosina A2B, isocitrato deshidrogenasa, serina/treonina quinasa TPL2, receptor de dominio de discoidina, serina/treonina-proteínas quinasas, IKK, MEK, EGFR, histona desacetilasa, proteína quinasa C o cualquier combinación de las mismas. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico puede seleccionarse de un inhibidor de PI3K (incluyendo PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α y/o pan-PI3K), un inhibidor de JAK (Janus quinasa, incluyendo JAK1, JAK2 y/o JAK3), un inhibidor de SYK (tirosina quinasa del bazo), un inhibidor de BTK (tirosina quinasa de Bruton), un inhibidor de A2B (receptor de adenosina A2B), un inhibidor de ACK (quinasa CDC activada, incluyendo ACK1), un inhibidor de ASK (quinasa reguladora de la señal de apoptosis, incluyendo ASK1), Auroa quinasa, un inhibidor de BRD (proteína que contiene bromodominio, incluyendo BRD4), un inhibidor de Bcl (CLL de células B/linfoma, incluyendo Bcl-1 y/o Bcl-2), un inhibidor de CAK (quinasa activadora de CDK), un inhibidor de CaMK (proteína quinasas dependientes de calmodulina), un inhibidor de CDK (quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK1, 2, 3, 4 y/o 6), un inhibidor de CK (caseína quinasa, incluyendo CK1 y/o CK2), un inhibidor de DDR (receptor de dominio de discoidina, incluyendo DDR1 y/o DDR2), un inhibidor de EGFR, un inhibidor de FXR (receptor farnesoide x), un inhibidor de FAK (quinasa de adhesión focal), un inhibidor de GSK (glucógeno sintasa quinasa), un inhibidor de HDAC (histona desacetilasa), un inhibidor de IDO (indoleamina 2,3-dioxigenasa), un inhibidor de IDH (isocitrato deshidrogenasa, incluyendo IDH1), un inhibidor de IKK (1-kappa-B quinasa), un inhibidor de KDM5 (lisina desmetilasa), un inhibidor de LCK (proteína tirosina quinasa específica de linfocitos), un inhibidor de LOX (lisil oxidasa), un inhibidor de LOXL (proteína similar a lisil oxidasa, incluyendo LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4 y/o LOXL5), un inhibidor de MTH (homólogo de mut T), un inhibidor de MEK (proteína quinasa activada por mitógeno), un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMP, incluyendo MMP2 y/o MMP9), un inhibidor de proteína quinasas activadas por mitógeno (MAPK), un inhibidor de PD-1 (proteína de muerte celular programada 1), un inhibidor de PD-L1 (ligando de muerte programado 1), un inhibidor de PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), un inhibidor de fosforilasa quinasa (PK), un inhibidor de PLK (quinasa tipo polo, incluyendo PLK1, 2, 3), un inhibidor de proteína quinasa (PK, incluyendo proteína quinasa A, B, C), un inhibidor de STK (serina/treonina quinasa), un inhibidor de STAT (transducción y transcripción de señales), un inhibidor de serina/treonina-proteína quinasa, un inhibidor de TBK (quinasa de unión al tanque), un inhibidor de TLR (moduladores de receptores tipo Toll, incluyendo TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 y/o TLR-13), un inhibidor de TK (tirosina quinasa), un inhibidor de TPL2 (serina/treonina quinasa), un inhibidor de NEK9, un inhibidor de Abl, un inhibidor de p38 quinasa, un inhibidor de PYK, un inhibidor de c-Kit, un inhibidor de NPM-ALK, un inhibidor de Flt-3, un inhibidor de c-Met, un inhibidor de KDR, un inhibidor de TIE-2, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de SRC, un inhibidor de HCK, un inhibidor de LYN, un inhibidor de FYN, un inhibidor de YES, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente antiproliferativo, un agente antifibrótico, un agente antiangiogénico, un anticuerpo terapéutico o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida como se denomina por ChemDraw (también puede ser referido como CYT0387 o momelotinib) y puede sintetizarse por los métodos descritos en la patente de Estados Unidos N° 8.486.941. En ciertas realizaciones, el inhibidor de SyK es 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como se denomina por ChemDraw (también puede ser referido como 6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina) y puede sintetizarse por los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 8.450.321. En otras realizaciones, el inhibidor de BTK es (S)-6-amino-9-(1-(but-2-sinilo)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purina-8(9H)-ona como se denomina por ChemDraw (también puede ser 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona) y puede sintetizarse por los métodos de la Patente de Estados Unidos N° 8.557.803.

Los agentes quimioterapéuticos pueden clasificarse por su mecanismo de acción en, por ejemplo, los siguientes grupos: agentes antimetabolitos/anticancerígenos, como análogos de pirimidina (floxuridina, capecitabina y citarabina); análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados, agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como el alcaloide de vinca (vinblastina, vincristina) y microtúbulos como el taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epididodofilotoxinas (etopósido, tenipósido); agentes que dañan el ADN (actinomicina, amsacrina, busulfano, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, melfalan, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, procarbazona, taxol, taxotere, tenipósido, etopósido, trietilenetiofosforamida); antibióticos como dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos como mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida y análogos, melfalan, clorambucilo) y

(hexametilmelamina y tiotepa), alquil nitrosoureas (BCNU) y análogos (estreptoquinasa), trazenes-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatinim, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos hormonales (estrógenos, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromataza (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel; agentes antimigratorios; agentes antiseoretos (brefeldin); inmunosupresores (tacrolimus sirolimus azatioprina, micofenolato); compuestos (TNP-470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos); bloqueador del receptor de angiotensina, donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (trastuzumab, rituximab): inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores, inhibidores de topoisomerasa (doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, dactinomicina, eniposida, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecan y mitoxantrona, topotecan, irinotecan, camptotecina), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, y prednisolona); inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de disfunción, toxinas como toxina de cólera, ricina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina de adenilato ciclasa de *Bordetella pertussis* o toxina de difteria, y activadores de caspasa; y cromatina.

Como se usa en la presente, se pretende que el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia", en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) abarque cualquier compuesto químico no peptídico (es decir, no peptídico) útil en el tratamiento de cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN); alquil sulfonatos como busulfano, improsulfán y piposulfán; aziridinas como benzodopa, carboquina, meturedopa y uredopa; emyleruminas y memilamelaminas incluyendo alfretamina, triemilenemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida y trimemilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; callistatán; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enedina (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gammall y calicheamicina phi1, ver, por ejemplo, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* 33:183-186 (1994); dinemicina, incluyendo la dinemicina A; bifosfonatos, como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos antibióticos de enedina de cromoproteína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azascrine, bleomicinas, cactinomicina, carbinomicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfomicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptoquinasa, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico como demopterin, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como fludarabina, 6-mercaptopurina, tioguanina, tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico como ácido folínico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defotamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de elliptinio; una eptilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; leucovorina; lonidamina; maitansinoides como maitansina y ansamitocinas; mitoguanina; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarubicina; loxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK®; razoxano; rizoxina; sizofiran; spirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotriemilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona: manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; taxoides, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL® y docetaxel (TAXOTERE®); clorambucilo; gemcitabina (Gemzar®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etoposido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vancrestina; vinorelbina (Navelbine®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como ácido retinoico, capicitabina, FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina e irinotecán) y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Se usan o se incluyen uno o más agentes quimioterapéuticos en la presente solicitud.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" los agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores como los antiestrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo el Nolvadex™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (Fareston®); inhibidores

de la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglucetimidina, acetato de megestrol (Megace®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (Rivisor®), letrozol (Femara®) y anastrozol (Arimidex®); y antiandrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprohde y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Los agentes antiangiogénicos incluyen, pero no están limitados a, ácido retinoide y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATINA®, ENDOSTATINA®, suramina, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibidor del activador del plasminógeno 2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor de plaquetas 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparados a partir de caparazones de cangrejo real), complejo de peptidoglicano de polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos, incluyendo por ejemplo, análogos de prolina ((ácido 1-azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxi prolina, d,1-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, alfa-dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3h)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, chimp-3, quimostatina, betaciclodextrina tetradesulfato, eponemicina, fumagilina, tiomalato sódico de oro, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticollagenasa-suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, disodio de ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantrónico o "CCA", talidomida: esteroide angiostático, carboxinaminomidazol; inhibidores de metaloproteinasas como BB94. Otros agentes antiangiogénicos incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénico: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ver Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364.

Los agentes antifibróticos incluyen, pero no están limitados a, los compuestos como beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos divulgados en la Patente de Estados Unidos N° 4.965.288 de Palfreyman, et al., concedida el 23 de octubre de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", en relación con los inhibidores de lisil oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con el depósito anormal de colágeno; la Patente de Estados Unidos N° 4.997.854 de Kagan et al., concedida el 5 de marzo de 1991, titulada "Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using adjacently positioned diamine analogue substrate", en relación con los compuestos que inhiben LOX para el tratamiento de varios estados fibróticos patológicos. Inhibidores ejemplares adicionales se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.943.593 de Palfreyman, et al., concedida el 24 de julio de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", en relación a compuestos como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro- o bromo-alilamina; así como, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.021.456; Patente de Estados Unidos N° 5.505.714; Patente de Estados Unidos N° 5.120.764; Patente de Estados Unidos N° 5.182.297; Patente de Estados Unidos N° 5.252.608 (relativa a 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina); y la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/024887. Los agentes antifibróticos ejemplares también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidadas, y más particularmente aquellos que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, como las siguientes aminas primarias: emilemamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados, semicarbazida y derivados de urea, aminonitrilos, como beta-aminopropionitrilo (BAPN) o 2-nitroetilamina, haloaminas insaturadas o saturadas, como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina, p-halobencilaminas, selenohomocisteína lactona. Además, los agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre, que penetran o no en las células. Los compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos, como compuestos que bloquean los derivados de aldehído que se originan a partir de la desaminación oxidativa de los residuos de lisilo e hidroxilisilo por las lisil oxidadas, como las tiolaminas, en particular D-penicilamina, o sus análogos como ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, ácido D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoico, sulfurato de sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano, sulfonato de 2-acetamido-etil-2-acetamidoetanotil y trihidrato de sodio-4-mercaptobutanosulfonato.

Los agentes inmunoterapéuticos incluyen y no están limitados a anticuerpos terapéuticos adecuados para tratar pacientes; como abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavixumab, bectumomab, bevacizumab, bivatumumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatumumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farietuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flavotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatumumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, narnatumab, naptumomab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatumumab, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, primumab, racotumomab, radretumab, rilatumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitumab, tacatumumab, taplitumomab, tenatumumab, teprotumumab, tigatumumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, obinutuzumab, CC49 y 3F8. Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados pueden marcarse o combinarse adicionalmente con una partícula de radioisótopo, como indio In 111, itrio Y 90, yodo I 131.

La solicitud también proporciona los compuestos como se describen en la presente para su uso en un método para tratar a un sujeto que se está sometiendo a una o más terapias estándar como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de las mismas. Por consiguiente, uno o más agentes terapéuticos o inhibidores pueden administrarse antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o combinación de las mismas.

A continuación se describen otros ejemplos de tratamientos con quimioterapia (incluyendo las quimioterapias estándar o experimentales). Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; y Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" *Hematology* 2006, p. 285-294. Los patrones de incidencia de linfoma en los Estados Unidos se perfilan en Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos incluyen, pero no están limitados a, rituximab (como Rituxan), alemtuzumab (como Campath, MabCampath), anticuerpos anti-CD19, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-MN-14, anticuerpos anti-TRAIL, Anti-TRAIL DR4 y DR5, anticuerpos anti-CD74, apolizumab, bevacizumab, CHIR-12.12, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2-anti-CD22), galiximab, ha20, ibritumomab tiuxetan, lumiliximab, milatuzumab, ofatumumab, PRO131921, SGN-40, vacuna de péptido análogo WT-1, vacuna de péptido WT1 126-134, tositumomab, HSPPC-96 derivado de tumor humano autólogo y veltuzumab. Agentes inmunoterapéuticos adicionales incluyen el uso de vacunas contra el cáncer basadas en la composición genética del tumor de un paciente individual, un ejemplo de vacuna contra el linfoma es GTOP-99 (MyVax®).

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen aldesleukina, alvocidib, antineoplastón AS2-1, antineoplastón A10, globulina antitumoral, trihidrato de amifostina, aminocampotecina, trióxido de arsénico, beta aletina, inhibidor de proteínas de la familia Bcl-2 ABT-263, ABT-199, BMS-345541, bortezomib (Velcade®), briostatina 1, busulfano, carboplatino, campath-1H, CC-5103, carmustina, acetato de caspofungina, clofarabina, cisplatino, cladribina (leustarina), clorambucilo (leucerano), curcumina, ciclosporina, ciclofosfamida (ciloxano, endoxan, endoxana, ciclostina), citarabina, denileukina difitox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastina), clorhidrato de doxorubicina, enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, Everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalan, mesna, flavopiridol, fludarabina (Fludara), geldanamycin (17-AAG), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013), células asesinas activadas por linfocina, melfalan, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, gadolinio de motexafina, mofetil de micofenolato, nelarabina, oblimersen (Genasense) Obatoclast (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, PD0332991, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, pegfilgrastim, Pentostatina (Nipent), perifosina, Prednisolona, Prednisona, R-roscovitina (Selcilib, CYC202), interferón alfa recombinante, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, ligando ft3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, estiril sulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CC-1779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, Velcade® (bortezomib o PS-341), vincristina (oncovina), sulfato de vincristina, ditratrato de vinorelbina, vorinostat (SAHA), vorinostat y FR (fludarabina, rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabamida, ciclofosfamida, mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), MCP (mitoxantrona, predloxantrona, mitoxantrona, predxantrona, R-CHOP (rituximab más CHOP), R-CVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE) y R-MCP (R-MCP).

Los tratamientos terapéuticos pueden suplementarse o combinarse con cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente con trasplante o tratamiento con células madre. Un ejemplo de enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como el indio In 111, el itrio Y 90 y el yodo I 131. Los ejemplos de terapias combinadas incluyen, pero no están limitados a, yodo-131 tositumomab (Bexxar®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.

Otros procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante de médula ósea autólogo, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores enzimáticos, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vivo, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnica de inmunoenzima, estudio farmacológico, terapia de rayos gamma de cobalto 60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mieloablativas.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar un compuesto de la fórmula descrita en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato del mismo, en una cantidad terapéuticamente eficaz a un humano con necesidad de ello. El método puede emplearse para tratar a un paciente que tiene o se cree que tiene una

enfermedad o afección cuyos síntomas o patología están mediados por la expresión o actividad de PI3K β y/o PI3K δ . El paciente puede ser un mamífero o un humano. En cierta realización, el paciente puede ser un humano.

5 "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo., estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, Proporciona una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otra medicación, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

15 "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que hace que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. Los compuestos pueden, en algunas realizaciones, administrarse a un sujeto (incluido un humano) que está en riesgo o tiene historial familiar de la enfermedad o afección.

20 "Sujeto" o "paciente" se refieren a un animal, como un mamífero (incluido un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un humano. "Humano con necesidad de ello" se refiere a un humano que puede tener o es sospechoso de tener enfermedades, trastornos o afecciones que se beneficiarían de cierto tratamiento; por ejemplo, ser tratado con el inhibidor de PI3K de los compuestos de acuerdo con la presente solicitud. En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que (i) no ha recibido ningún tratamiento incluyendo tratamiento de quimioterapia, (ii) es sustancialmente refractario a por lo menos un tratamiento de quimioterapia, (iii) está en recaída después del tratamiento con quimioterapia, o tanto (i) como (ii). En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres o por lo menos cuatro tratamientos de quimioterapia (incluyendo las quimioterapias estándar o experimentales).

25 Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato del mismo, significan una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico, como la mejora de los síntomas o la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de la actividad de PI3K δ y PI3K β . La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del sujeto y la enfermedad o afección a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

35 Además de los usos terapéuticos, los compuestos descritos en la presente tienen la selectividad o inhibición selectiva para ciertas isoformas de PI3K. En una realización, los compuestos tienen selectividad para PI3K β . En algunas realizaciones, los compuestos tienen selectividad para PI3K δ . En otras realizaciones más, los compuestos tienen selectividad para PI3K β y PI3K δ La selectividad para las isoformas de PI3K puede determinarse midiendo la actividad del compuesto en la inhibición de ciertas isoformas de PI3K usando el ensayo descrito en el ejemplo siguiente o los métodos usados comúnmente. Se entiende que las condiciones (por ejemplo, la concentración de reactivo o la temperatura de incubación) pueden variarse y los resultados del ensayo pueden variar. En algunos casos, el valor puede variar dentro de un intervalo de una a tres veces.

40 El término "inhibición" indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. El término "inhibición de la actividad de las isoformas de PI3K" o variantes del mismo se refieren a una disminución de la actividad en cualquier isoforma de PI3K (por ejemplo, alfa, beta, gamma o delta) como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente en relación con la actividad de la isoforma PI3K en ausencia de dicho compuesto. La "inhibición de las actividades PI3K δ y/o PI3K β " o variantes de la misma se refieren a una disminución en las actividades de PI3K δ y PI3K β como respuesta directa o indirecta a la presencia de los compuestos descritos en la presente, con respecto a las actividades de PI3K δ y/o PI3K β en ausencia de dicho compuesto. En algunas realizaciones, la inhibición de las actividades de la isoforma de PI3K puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento, u otros sujetos que no reciben el tratamiento.

50 Sin estar vinculado a ninguna teoría, la disminución de la actividad de PI3K puede deberse a la interacción directa del compuesto con PI3K, o debido a la interacción de los compuestos descritos en la presente con uno o más factores que afectan a la actividad de PI3K. Por ejemplo, la presencia de los compuestos puede disminuir las actividades de PI3K δ y/o PI3K β al unirse directamente a PI3K δ y/o PI3K β , provocando (directa o indirectamente) que otro factor disminuya las actividades de PI3K δ y/o PI3K β , o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de

PI3K δ y/o PI3K β presente en la célula u organismo.

El término "inhibidor de PI3K" o variante del mismo se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de PI3K. El término "inhibidor selectivo de isoformas de PI3K" o una variante del mismo se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de una o más isoformas de PI3K de manera más efectiva que las otras isoformas de PI3K restantes. A modo de ejemplo, el término "inhibidor selectivo de PI3K β " se refiere generalmente a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3K β más eficazmente que otras isoformas de la familia PI3K, y el término "inhibidor selectivo de PI3K δ " se refiere generalmente a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3K δ más eficazmente que otras isoformas de la familia PI3K. El término "inhibidor selectivo dual de PI3K δ / β " se refiere generalmente a un compuesto que inhibe la actividad de las isoformas PI3K δ y PI3K β más eficazmente que otras isoformas de la familia PI3K (por ejemplo, PI3K α o γ).

Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse determinando las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en una medida predefinida y luego comparando los resultados. En una realización, la eficacia de un compuesto como inhibidor de una o más isoformas de PI3K puede medirse por la concentración del compuesto que inhibe el 50% de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibitoria del 50% o "IC₅₀". La determinación de los valores de IC₅₀ puede lograrse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica, incluyendo las técnicas descritas en los Ejemplos a continuación. En general, un IC₅₀ puede determinarse midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del compuesto bajo el estudio. Los valores obtenidos experimentalmente de la actividad enzimática pueden representarse frente a las concentraciones de compuesto usadas. La concentración del inhibidor que muestra un 50% de actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor IC₅₀. Análogamente, pueden definirse otras concentraciones inhibitorias a través de determinaciones apropiadas de actividad. Por ejemplo, en algunos entornos puede ser deseable establecer una concentración inhibitoria del 90%, es decir, IC₉₀.

De acuerdo con la presente solicitud, un inhibidor selectivo de PI3K β es un compuesto que muestra una concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀) con respecto a PI3K β que es por lo menos 10 veces, por lo menos 20 veces, por lo menos 30 veces, por lo menos 50 veces, por lo menos 100 veces, por lo menos 200 veces o por lo menos 500 veces menor que el IC₅₀ con respecto a PI3K α o PI3K γ o ambos de PI3K α y PI3K γ . Además, un inhibidor selectivo de PI3K δ / β es un compuesto que muestra un 50% de concentración inhibitoria (IC₅₀) con respecto a PI3K β y PI3K δ que es por lo menos 10 veces, por lo menos 20 veces, por lo menos 30 veces, por lo menos 50 veces, por lo menos 75 veces, por lo menos 100 veces, por lo menos 200 veces, y por lo menos 500 veces menor que el IC₅₀ con respecto a PI3K α o PI3K γ . El inhibidor selectivo dual PI3K δ / β puede tener el mismo IC₅₀ o similar a tanto PI3K δ como PI3K β o puede tener un IC₅₀ diferente a PI3K δ o PI3K β . Como se usa en la presente, el término "potencia", "potente" o variantes de los mismos se refieren al compuesto que muestra un valor de IC₅₀ que es menor de 100 nM. Cuando se comparan dos compuestos, se hace referencia al compuesto que muestra un valor IC₅₀ más bajo como un inhibidor más potente.

Los compuestos de la presente solicitud muestran una selectividad inesperada para PI3K β . Como se muestra en el ejemplo, ciertos compuestos en la Tabla 1 muestran valores de IC₅₀ bajos (por ejemplo, de 1 a 100 nM) tanto para PI3K β como para PI3K δ . Ciertos compuestos en la Tabla 1 también mostraron dicha selectividad para isoformas de PI3K. Además, ciertos compuestos de fórmula (I) mostraron valores de CI₅₀ por lo menos entre 10 veces y 400 veces menores para PI3K β que PI3K γ , lo que sugiere que los compuestos muestran más selectividad para PI3K β en comparación con PI3K γ (es decir, inhibe la actividad de la isoforma PI3K β más eficazmente que la de la isoforma PI3K γ como se muestra por la proporción PI3K γ /PI3K β). Además, los compuestos descritos en la presente muestran selectividad tanto para PI3K β como para PI3K δ . El compuesto (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo, descrito en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/745.437 (continuada como WO2014/100767 y US 9.029.384), mostró menos selectividad para PI3K γ (por ejemplo, la proporción de PI3K γ /PI3K β es menor de 1 vez). Los resultados de la presente solicitud sugieren que los compuestos descritos en la presente son inhibidores selectivos duales de PI3K δ y PI3K β y muestran más selectividad para PI3K β en comparación con PI3K γ .

Los métodos descritos en la presente pueden aplicarse a poblaciones celulares in vivo o ex vivo. "In vivo" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos descritos en la presente pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "Ex vivo" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares ex vivo incluyen cultivos celulares in vitro y muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Ejemplos de muestras de fluidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Ejemplos de muestras de tejido incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, los compuestos pueden usarse para una variedad de propósitos, incluyendo propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, puede usarse ex vivo para determinar el programa y la dosificación de la administración óptimos de un inhibidor selectivo de PI3K para una indicación, tipo de célula, individuo y otros parámetros dados. La información recogida de dicho uso puede usarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento in vivo. Otros usos ex vivo para los que la invención puede ser adecuada se describen a continuación o serán

evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos de la fórmula descrita en la presente o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosificación de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Tales propiedades pueden examinarse usando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

5 En comparación con otras isoformas de PI3K, la PI3K δ se expresa generalmente en células hematopoyéticas. Además, PI3K β generalmente está mal regulada en ciertas células cancerosas. La proliferación aberrante de células a menudo interfiere con la función normal del tejido, lo que puede dar como resultado una respuesta celular anormal, como inmunidad, inflamación y/o apoptosis. Los inhibidores selectivos de PI3K δ y/o PI3K β son útiles para tratar, inhibir o prevenir la proliferación aberrante de células cancerosas y/o hematopoyéticas y mejorar los síntomas y afecciones secundarias.

15 Los compuestos descritos en la presente pueden usarse para tratar sujetos que tienen varios estados de enfermedad, trastornos y afecciones (también referidos colectivamente como "indicaciones") asociados con las isoformas de PI3K o sus actividades. Como se usa en la presente, los términos "enfermedades", "trastornos", "afecciones" se usan indistintamente. Tales indicaciones pueden incluir, por ejemplo, cáncer, incluyendo tumores malignos hematológicos (por ejemplo, leucemias y linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células plasmáticas) y tumores sólidos, inflamación, fibrosis, afecciones alérgicas (incluyendo la hipersensibilidad), enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales, infecciones virales, obesidad y enfermedades autoinmunes.

25 En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para tratar cánceres que están mediados por, dependen de, o están asociados con la actividad de PI3K. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria o un cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección se elige de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluyendo la diabetes tipo I), rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, neoplasias y tumores sólidos.

30 En otras realizaciones, la enfermedad es un tumor sólido. A modo de ejemplo, el tumor sólido incluye, pero no está limitado a, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC (por ejemplo, neuroblastoma), tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso o sarcoma de tejidos blandos. En algunas realizaciones, el tumor sólido es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, o cáncer de mama.

40 La presente solicitud también proporciona los compuestos como se describen en la presente, para su uso en un método para tratar a un humano con necesidad de ello, que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad o afección sensible o se cree que es sensible a la inhibición de la actividad de PI3K δ y/o PI3K β administrando al sujeto un compuesto de las fórmulas descritas en la presente o una sal, enantiómero, atropisómero, tautómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Adicionalmente, la solicitud proporciona los compuestos como se describen en la presente, para su uso en un método para inhibir la actividad quinasa de un polipéptido de PI3K δ y/o PI3K β poniendo en contacto los polipéptidos con un compuesto de las fórmulas descritas en la presente o una sal, isómero, profármaco, solvato o una mezcla farmacéuticamente aceptable, en esto.

55 Además, la aplicación proporciona un método para disminuir la viabilidad celular, aumentar la muerte celular o la apoptosis, aumentar la interferencia con las vías de señalización de PI3K (incluyendo AKT, S6RP, fosforilación de ERK), y/o reducción en la producción de quimiocinas con una cantidad efectiva de compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato, o una mezcla de los mismos.

60 La solicitud proporciona además los compuestos de la presente, para su uso en un método para alterar la función de los leucocitos que comprende poner en contacto los leucocitos con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, solvato, o una mezcla de los mismos, en un humano con necesidad de ello.

65 Se proporcionan también compuestos como se describen en la presente, para su uso en un método para inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas que comprende poner en contacto las células cancerosas con una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente o una sal

farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

Kits

5 En la presente solicitud también se proporcionan kits que incluyen un compuesto de las fórmulas de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato de los mismos, y un envase e instrucciones adecuados para el uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato de los mismos, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, como se describe en la presente.

15 En la presente también se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato de los mismos, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringuilla precargada, y una bolsa intravenosa.

Composiciones farmacéuticas y modos de administración

20 Los compuestos proporcionados por la presente solicitud se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, la presente solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de cualquiera de las fórmulas divulgadas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

35 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse mediante varios métodos que incluyen, por ejemplo, vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como un inhalador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra por vía oral.

40 Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formas en las que las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden incorporarse para administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, 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.

45 La administración oral puede ser otra vía para la administración de los compuestos descritos en la presente. La administración puede ser a través de, por ejemplo, cápsula o comprimidos con recubrimiento entérico. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, el ingrediente activo se diluye habitualmente con un excipiente y/o se puede encerrar dentro de un portador que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de comprimidos.

60 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

65 Las composiciones que incluyen por lo menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la

presente o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o solvato de los mismos, pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos descritos en la presente en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de cualquiera de las fórmulas anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede estar dispersado uniformemente por toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o las píldoras de los compuestos descritos en la presente pueden recubrirse o combinarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para protegerlos de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede incluir un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en los solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede conectarse a una boquilla de mascarilla, o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Dosificación

El nivel de dosis específico de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto que se somete a terapia. Por ejemplo, una dosificación puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto de la fórmula por kilogramo del peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosificaciones de entre aproximadamente 0,01 y 200 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, pueden ser apropiados aproximadamente de 0,01 a 150 mg/kg. En otras realizaciones, puede ser apropiada una dosificación de entre 0,05 y 100 mg/kg. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan dosificaciones entre sujetos de tamaño ampliamente dispar, como cuando ocurre cuando se usa el fármaco en humanos tanto niños como adultos o cuando se convierte una dosificación eficaz en un sujeto no humano como un perro a una dosificación adecuada para un sujeto humano.

La dosificación diaria también puede describirse como una cantidad total de un compuesto de las fórmulas administrada por dosis o por día. La dosificación diaria de un compuesto puede estar entre aproximadamente 1 mg y 2.000 mg/día, entre aproximadamente 1.000 y 2.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 1.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 500 mg/día, entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, entre aproximadamente 1 y 100 mg/día, entre aproximadamente 1 y 50 mg/día, entre aproximadamente 50 y 100 mg/día, entre aproximadamente 100 y 125 mg/día, entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, entre aproximadamente 100 y 175 mg/día, entre aproximadamente 100 y 200 mg/día, entre aproximadamente 100 y 225 mg/día, entre aproximadamente 100 y 250

mg/día, entre aproximadamente 100 y 350 mg/día, entre aproximadamente 100 y 400 mg/día, entre aproximadamente 100 y 450 mg/día, o entre aproximadamente 100 y 500 mg/día.

5 Cuando se administra por vía oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede estar entre 1 mg y 1.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 100 mg/día, entre aproximadamente 1 y 50 mg/día, entre aproximadamente 50 y 100 mg/día, entre 100 y 200 mg/día, entre aproximadamente 200 y 300 mg/día, entre aproximadamente 300 y 400 mg/día, entre aproximadamente 400 y 500 mg/día, entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, entre aproximadamente 50 y 200 mg/día, entre aproximadamente 200 y 250 mg/día, entre aproximadamente 75 y 150 mg/día, o entre aproximadamente 50 y 300 mg/día.

10 Los compuestos de la presente solicitud o las composiciones de los mismos pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o tratamiento con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas descritas en la presente puede continuarse durante varios días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento continuaría durante por lo menos 7 días, 15 14 días o 28 días, durante un ciclo de tratamiento. En algunos tratamientos, el compuesto o la composición del mismo se administra continuamente, es decir, cada día. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia contra el cáncer, y con frecuencia se alternan con períodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre ciclos. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

20 En una realización particular, el método comprende administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto de la fórmula anterior y aumentar la dosis por incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Pueden usarse incrementos de aproximadamente 1, 5, 10, 25, 50, 75 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis se puede aumentar diariamente, cada dos días, dos veces a la semana o una vez a la semana.

Síntesis de los compuestos

30 Los compuestos de la presente solicitud pueden prepararse usando los métodos divulgados en la presente y modificaciones rutinarias de los mismos, que serán evidentes dada la divulgación en la presente y los métodos bien conocidos en la técnica. Pueden usarse además métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas de la presente. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente puede llevarse a cabo como se describe en los ejemplos siguientes. Si están disponibles, los reactivos pueden adquirirse comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos. En general, los compuestos descritos en la presente son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

Síntesis general

40 Las realizaciones típicas de los compuestos descritos en la presente pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en la presente que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que sean correspondientemente diferentes. Las descripciones de síntesis siguientes proporcionan numerosos ejemplos de cómo se pueden variar los materiales de partida para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios pueden determinarse generalmente mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones descritas en la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en la presente.

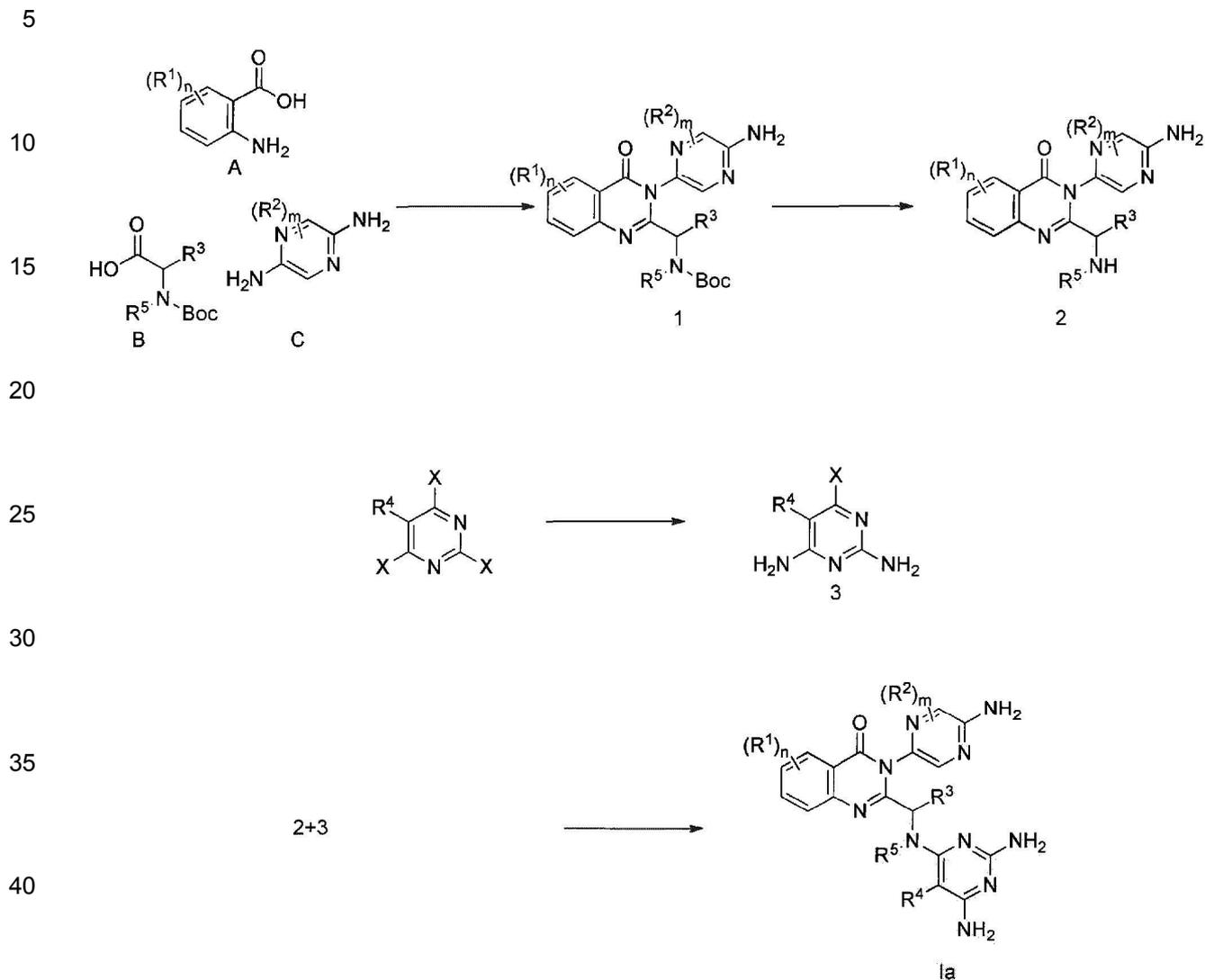
Parámetros de reacción sintética

55 Los términos "solvente", "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refieren a un solvente inerte bajo las condiciones de reacción que se describen junto con el mismo (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol y similares). A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente invención son solventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

60 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando el método mostrado en el Esquema de reacción I, en donde R⁴ es pirimidina opcionalmente sustituida.

65

Esquema de Reacción I



Paso 1 - Preparación de un compuesto de fórmula (1):

El compuesto de fórmula (1) puede elaborarse combinando los compuestos (A), (B) y (C) en presencia de un agente deshidratante. Los compuestos (A), (B) y (C) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Con respecto al compuesto (A), R¹ es como se define en la presente. Con respecto al compuesto (B), R³ y R⁵ son como se definen en la presente. Con respecto al compuesto (C), R² es como se define en la presente. El Compuesto (A) puede mezclarse con el Compuesto (B) en presencia de un agente de acoplamiento como fosfito de difenilo en un solvente como piridina. Después de agitar a una temperatura entre temperatura ambiente y 100° C durante 1 a 5 horas, se añade el compuesto (C). Después de agitar adicionalmente a una temperatura entre temperatura ambiente y 100° C entre 5 y 24 horas, la mezcla de la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. Para extraer el compuesto de fórmula (1), se puede añadir un solvente orgánico como acetato de etilo (EtOAc), seguido de lavado con ácido suave, agua y salmuera. La fase orgánica puede concentrarse para obtener el compuesto de fórmula (1). Alternativamente, el residuo puede purificarse directamente sin un tratamiento acuoso. El compuesto de fórmula (1) puede purificarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, como cromatografía en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de fórmula (1) puede usarse en el paso siguiente sin purificación.

Paso 2 - Preparación de un compuesto de fórmula (2)

El compuesto de fórmula (2) puede elaborarse eliminando el grupo(s) protector del compuesto de fórmula

(1). El compuesto de fórmula (1) se disuelve en un solvente adecuado y se trata con un ácido adecuado. Los solventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, diclorometano, dioxano u otros solventes adecuados. Los ácidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o tribromuro de boro (BBr₃). La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas entre -78° C a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se elimina el solvente para obtener el compuesto de fórmula (2). En el caso de una reacción que usa BBr₃, la reacción puede tratarse primero con MeOH antes de un tratamiento acuoso para obtener un compuesto de fórmula (2)

Paso 4 - Preparación de un compuesto de fórmula (3)

El compuesto de fórmula (3) puede elaborarse tratando 5-sustituido-2,4,6-trihalopirimidina con hidróxido de amonio en un solvente adecuado como dioxano, donde el halo es o cloro o flúor. La reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada entre 30 y 80° C durante un tiempo adecuado, típicamente entre 2 y 8 horas o cuando se completa la reacción. Al finalizar, se añade agua a la solución enfriada, y el precipitado se recoge por filtración. El nitrilo se puede convertir en carboxamida bajo condiciones estándar.

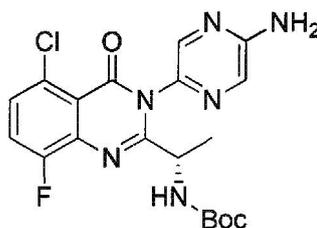
Paso 5 - Preparación de un compuesto de fórmula (I)

El compuesto de fórmula (Ia) se puede preparar generalmente acoplando el compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (2) en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado. Un ejemplo de una base adecuada es la diisopropiletilamina. Un ejemplo de un solvente adecuado es la N-metilpirrolidona (NMP). La reacción se realiza típicamente a una temperatura de entre 50° C y 150° C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Alternativamente, la reacción puede realizarse en un microondas a una temperatura de entre 100° C y 150° C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Puede añadirse agua para neutralizar la reacción tras la finalización, y el precipitado puede filtrarse y luego disolverse en un solvente orgánico como diclorometano (DCM). El producto puede aislarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la eliminación del solvente a presión reducida. El producto puede purificarse usando cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, cromatografía del residuo en una columna de sílice. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse acoplando compuestos de fórmula (2) con heterociclos apropiadamente sustituidos de la fórmula general R⁴-X de una manera similar.

Después de la síntesis, los compuestos pueden aislarse en forma de una base libre o una sal (que incluye y no está limitada a una forma de sal de ácido clorhídrico o una forma de sal de ácido trifluoroacético) y caracterizarse mediante NMR. Por tanto, los compuestos resultantes y sus caracterizaciones de NMR pueden ser o la base libre o la sal. No se determina la proporción de sal original y correspondiente.

Ejemplo 1. Preparación de un compuesto de fórmula (1) (aquellos compuestos que no llevan a los compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporcionan sólo con propósitos comparativos)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (1) en el que n es 2, R¹ es cloro y flúor, m es 0, R⁵ es H y R³ es metilo:



Se calentó a 45° C una mezcla de ácido 2-amino-6-cloro-3-fluorobenzoico (1,43 g, 7,6 mmol) y Boc-L-alanina (1,7 g, 9,1 mmol) en piridina (4,9 ml, 60,5 mmol) hasta que se hizo homogénea, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, momento en el cual se añadió fosfito de difenilo (5,0 ml, 26 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a 45° C, luego se trató con pirazima-2,5-diamina bis HCl (1 g, 9,1 mmol) en una única porción. La mezcla se agitó durante la noche a 55° C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con tolueno (20 ml) y se lavó tres veces con solución de ácido clorhídrico acuosa al 10%, y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cromatografió, usando una columna flash SiliaSep de 25 g, eluyendo con hexanos a acetato de etilo al 65%. Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida para dar (S)-terc-butyl (1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato. ES/MS 435.1 (M+H⁺).

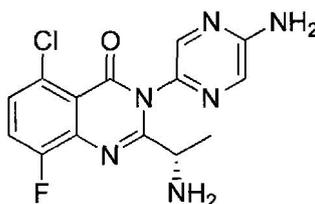
B. Preparación de los compuestos siguientes de Fórmula (1) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1A y el Esquema de Reacción I:

(S)-terc-butyl (1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;

- (S)-terc-butil(1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;
 (S)-terc-butil ((3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)carbamato;
 (S)-terc-butil (1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-6,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;
 (S)-terc-butil (1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato;
 (S)-terc-butil ((3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)carbamato;
 y
 (S)-terc-butil (1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato.

Ejemplo 2. Preparación de un compuesto de fórmula (2) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporciona sólo con propósitos comparativos):

A. Preparación de un compuesto de fórmula (2) en el que n es 2, R¹ es cloro y flúor, m es 0, R⁵ es H y R³ es metilo:



Una solución de (dar (S)-terc-butil (1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato (0,4 g, 0,92 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,7 ml). Después de agitar 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar (S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona como un semisólido amorfo dorado, que se llevó adelante sin más purificación. ES/MS 335.1 (M+H⁺).

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (2) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2A y el Esquema de reacción I:

- (S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-6,8-difluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-8-cloro-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloroquinazolin-4(3H)-ona; y
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloroquinazolin-4(3H)-ona.

Ejemplo 3. Preparación de un compuesto de fórmula (3) (aquellos compuestos que no llevan a compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporciona sólo con propósitos comparativos):

A. Preparación de un compuesto de fórmula (3) en el que R⁴ es CN y X es Cl (2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo):



Se añadió hidróxido de amonio (20 ml) a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbonitrilo (5,0 g, 24 mmol) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 50° C y se agitó durante 3 h. La mezcla de la reacción se enfrió a 10° C y se añadió agua (50 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹³H NMR (100 MHz, DMSO) 164.8, 162.6, 161.9, 115.8, 77.6. ES/MS *m/z* = 169.9 (M+H⁺)

B. Preparación de los siguientes compuestos de Fórmula (3) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3A y el Esquema de reacción I:

- 5-cloro-6-fluoropirimidina-2,4-diamina;
 6-cloro-5-(metilsulfonyl)pirimidina-2,4-diamina;
 6-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina; y
 2,4-diamino-6-cloropirimidina-5-carboxamida.

Ejemplo 4. Preparación de un compuesto de fórmula (I) (aquellos compuestos que no llevan a

compuestos abarcados por las reivindicaciones se proporciona sólo con propósitos comparativos):

- A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (I) en el que n es 2, R¹ es cloro y flúor, m es 0, R⁵ es H y R³ es metilo, que es (S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 1).
- Se añadieron 5-cloro-6-fluoropirimidina-2,4-diamina (0,11 g, 0,69 mmol) y DIEA (0,4 ml, 2,3 mmol) a una solución de (S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (0,15 g, 0,46 mmol) en IPA. La mezcla resultante se calentó a 120° C durante 4 h en un microondas y luego se concentró. La purificación por HPLC del residuo proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.85-7.71 (m, 3H), 7.63 (dd, J=8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.43 (s, 3H), 6.86 (s, 2H), 5.01-4.91 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS 477.1 (M+H)⁺
- B. Preparación del siguiente compuesto de Fórmula (I), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4A y el Esquema de reacción I:
- 15 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 2). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20-7.92 (m, 4H), 7.92-7.73 (m, 3H), 7.71-7.56 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.01 (q, J=6.8 Hz, 1H), 1.42 (d, J=6.7 Hz, 3H). ES/MS 468.1 (M+H)⁺;
- 20 (S)-4-amino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 3). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.60 (dd, J=8.8, 4.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 1.42 (d, J=7.4 Hz, 3H). ES/MS 453.1 (M+H)⁺;
- 25 (S)-2-(1-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino)etil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 4). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.41 (m, 3H), 7.93 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.53 (td, J=8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.46-7.17 (in, 4H), 4.86-4.68 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS 420.1 (M+H)⁺;
- 30 (S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-2-(1-(furo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.17-8.10 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.67 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 3H). ES/MS 453.1 (M+H)⁺;
- 35 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 6). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.82 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.65 (ddd, J=20.3, 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.49 (brs, 1H), 7.02-6.71 (brs, 3H), 4.99 (q, J=6.8 Hz, 1H), 1.45-1.38 (m, 3H). ES/MS 450.1 (M+H)⁺;
- 40 (S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 7). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (brs, 1H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.69 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (brs, 2H), 7.44 (brs, 2H), 6.84 (brs, 2H), 4.94 (p, J=6.8 Hz, 1H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS 459.1 (M+H)⁺;
- 45 (S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)metil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 8). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88-7.78 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.63 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.82-6.73 (m, 2H), 4.74-4.47 (m, 1H), 1.53 (s, 1H), 0.57 (s, 1H), 0.46 (dp, J=12.4, 7.3, 6.1 Hz, 2H), 0.16 (dq, J=9.6, 4.9 Hz, 1H). ES/MS 485.1 (M+H)⁺;
- 50 (S)-2,4-diamino-6-(((3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 9). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=19.0 Hz, 3H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.71 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.96 (brs, 2H), 4.69 (t, J=8.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 1H), 0.57 (s, 1H), 0.51-0.39 (m, 2H), 0.17 (m, 1H). ES/MS 476.1 (M+H)⁺;
- 55 (S)-2,4-diamino-6-(((3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 10). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07-7.97 (m, 5H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.82 (t, J=7.9 Hz, 1H), 0.57-0.39 (m, 4H), 0.24-0.13 (m, 1H). ES/MS 510.1 (M+H)⁺;
- 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 11). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11-7.90 (m, 5H), 7.83 (s, 2H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54-7.26 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 5.07 (p, J=6.7 Hz, 1H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS 484.1 (M+H)⁺;
- 65 (S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)metil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 12). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.70

- (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 3H), 6.45 (s, 2H), 6.15 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 1.38-1.12 (m, 1H), 1.06-0.72 (m, 2H), 0.66-0.39 (m, 2H). ES/MS 519.1 (M+H)⁺;
- 5 (S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 13). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (dd, J=8.6, 0.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.56-7.46 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 5.01 (p, J=6.7 Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS 493.0 (M+H)⁺;
- 10 (S)-2-amino-4-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-(difluorometil)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 14). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (dd, J=8.5, 2.9 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.54 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.87 (br s, 2H), 6.65 (t, J=53.5 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.5 Hz, 3H). ES/MS 503.1 (M+H)⁺;
- 15 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-6,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 15). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 3H), 7.92 (ddd, J=10.3, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (ddd, J=8.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.01 (p, J=6.7 Hz, 1H), 1.40 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS 468.1 (M+H)⁺;
- 20 (S)-3-(5-Aminopirazin-2-il)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-6,8-difluoroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 16). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (ddd, J=10.4, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.69 (ddd, J=8.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.39 (s, 3H), 6.84 (s, 2H), 4.99 (p, J=6.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS 461.9 (M+H)⁺;
- 25 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Compuesto 17). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (dd, J=8.5, 2.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.85 (tt, J=7.8, 3.6 Hz, 4H), 6.90 (s, 2H), 5.10 (p, J=6.6 Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS 468.1 (M+H)⁺;
- 30 (S)-3-(5-Aminopirazin-2-il)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (dd, J=8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.86 (dd, J=8.1, 2.9 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 4H), 6.90 (s, 2H), 5.23-4.91 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3H). ES/MS 477.1 (M+H)⁺;
- 35 (S)-2-(1-((6-Amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 19). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.18 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.49 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3H). ES/MS 444.1 (M+H)⁺;
- 40 (S)-2-(((6-Amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)(ciclopropil)metil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 20). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.62 (d, J=17.2 Hz, 3H), 4.67 (s, 1H), 1.42 (s, 1H), 0.51-0.27 (m, 4H), 0.27-0.07 (m, 1H). ES/MS 504.1 (M+H)⁺; y
- 45 (S)-2-(((6-Amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)(ciclopropil)metil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 21). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (q, J=7.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J=9.3 Hz, 3H), 7.60 (dd, J=7.9, 1.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 3H), 6.61 (s, 4H), 4.37 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.49 (d, J=12.0 Hz, 1H), 0.44 (s, 4H), 0.34 (q, J=4.5 Hz, 1H). ES/MS 470.1 (M+H).

50 Ejemplos biológicos

Los compuestos de fórmula (I) se caracterizaron por su actividad enzimática contra las isoformas de PI3K. Las actividades se midieron usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). El TR-FRET monitorizó la formación de la molécula de 3,4,5-inositol trifosfato que compitió con PIP3 marcado fluorescentemente para la unión con la proteína del dominio de homología de pleckstrina GRP-1. Un aumento en el producto de fosfatidilinositida 3-fosfato dio como resultado una disminución en la señal de TR-FRET ya que el fluoróforo marcado se desplazó del sitio de unión a la proteína GRP-1.

Las isoformas de PI3K Clase I se expresaron y purificaron como proteínas recombinantes heterodiméricas. Todos los reactivos y tampones de ensayo para el ensayo TR-FRET se adquirieron de Millipore. Las isoformas de PI3K se analizaron bajo condiciones de velocidad inicial en presencia de Hepes 25 mM (pH 7,4) y 2x Km ATP (75-500 μM), PIP2 2 μM, glicerol al 5%, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, Chaps al 0,05% (v/v), ditiotretol 1 mM y DMSO al 1% (v/v) a las siguientes concentraciones para cada isoforma: PI3Kα, PI3Kβ, y PI3Kδ entre 25 y 50 nM, y PI3Kγ a 2 nM. Los compuestos de la Tabla 1 y el Compuesto X ((S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo) y el Compuesto Y ((S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-

(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo) se añadieron a la solución de ensayo y se incubaron durante 30 minutos a 25° C. Las reacciones se terminaron con una concentración final de EDTA 10 mM, PIP3 marcado 10 nM, y proteína detectora GRP-1 marcada con Europio 35 nM antes de leer TR-FRET en un lector de placas Envision (Ex: 340 nm; Em: 615/665 nm; retardo de 100 µs y ventana de lectura de 500 µs).

5 Los resultados se normalizaron en base a controles positivos (wortmanina 1 µM) y negativos (DMSO), y los valores de IC₅₀ para PI3K α, β, δ e γ se calcularon a partir del ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una ecuación de cuatro parámetros. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro del triple de la media informada.

10 La Tabla 2 resume los valores de IC₅₀ (nM) para las isoformas de PI3K β, δ y γ. Los resultados indican que ciertos compuestos de fórmula (I) inhiben tanto PI3Kδ como PI3Kβ. Además, el Compuesto X mostró un IC₅₀ de PI3Kδ de 0,2 nM, IC₅₀ de PI3Kβ de 11 nM, IC₅₀ de PI3Kγ de 7nM. La proporción de PI3Kγ/PI3Kβ para el Compuesto X es 0,6. Los resultados indican que ciertos compuestos tienen mayor selectividad para PI3Kβ sobre PI3Kγ en comparación con el compuesto X. Los compuestos en la Tabla 1a se analizaron usando el mismo ensayo, y los resultados se resumen en la Tabla 2a.

20 Tabla 2. Valores de IC₅₀ (nM) para las isoformas de PI3K β, δ y γ.

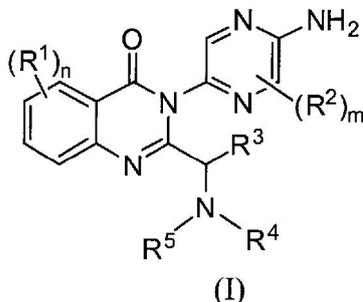
Compuesto	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
1	54	26	>10000
2	4.4	3.5	630
3	74	11	>10000
4	>10000	2700	>10000
5	5800	2300	>10000
6	2.0	2.0	280
7	47	24	4000
8	190	24	>10000
9	4.2	2.7	900
10	3.6	2.4	3100
11	1.8	1.9	1500
12	1200	97	>10000
13	170	31	>10000

Tabla 2a. Valores de IC₅₀ (nM) para las isoformas de PI3K β, δ y γ.

Compuesto	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
14	200	340	>10000
15	9.8	53	1500
16	530	780	>10000
17	14	32	4900
18	570	500	>10000
19	360	54	>10000
20	1100	26	>10000
21	720	30	>10000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I):



en donde:

n es 1, 2 o 3;

m es 0 o 1;

cada R¹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es un heteroarilo de seis a doce miembros que tiene por lo menos un anillo aromático y por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres miembros seleccionados independientemente de halo, ciano, -NH₂, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆; y

R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o R⁵ y R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heterociclilo de cinco miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla del mismo, en donde

(i) cada R¹ se selecciona independientemente de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, y propilo; y/o

(ii) R² se selecciona de metilo, etilo, y propilo; y/o

(iii) R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo; y/o

(iv) R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo; o

(v) R⁵ y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman opcionalmente pirrolidinilo; y/o

(vi) R⁴ es un heteroarilo monocíclico que tiene por lo menos dos átomos de nitrógeno, en donde R⁴ está sustituido con dos o tres miembros seleccionados independientemente de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, y -NH₂; o

(vii) R⁴ es pirimidilo sustituido con dos o tres miembros seleccionados del grupo que consiste de bromo, cloro, flúor, ciano, metilo, etilo, propilo, y -NH₂.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un (S)-enantiómero.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un (R)-enantiómero.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

(S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-4-amino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2-(1-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino)etil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-8-fluoro-2-(1-(furo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-

5-carbonitrilo;

(S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)metil)quinazolin-4(3H)-ona;

5 (S)-2,4-diamino-6-(((3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-(((3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)metil)quinazolin-4(3H)-ona;

(S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

15 (S)-2-amino-4-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)-6-(difluorometil)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-6,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-6,8-difluoroquinazolin-4(3H)-ona;

20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopirazin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo;

(S)-3-(5-aminopirazin-2-il)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;

(S)-2-(1-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;

25 (S)-2-(((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)(ciclopropil)metil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5,8-dicloroquinazolin-4(3H)-ona; y

(S)-2-(((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)(ciclopropil)metil)-3-(5-aminopirazin-2-il)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable, atropisómero, o una mezcla de los mismos.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un atropisómero.

35 **7.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 **8.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un humano con necesidad de ello, en donde la enfermedad o afección se selecciona de cáncer, tumores malignos hematológicos, leucemias, linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, neoplasias de células plasmáticas, tumor sólido, inflamación, fibrosis, trastornos autoinmunes, afecciones alérgicas, hipersensibilidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos renales, infecciones virales, obesidad y enfermedades autoinmunes.

45 **9.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad o afección se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluida diabetes tipo I), rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC (por ejemplo, neuroblastoma), tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto, y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso y sarcoma de tejidos blandos.

60 **10.** Un método para inhibir la actividad del polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa poniendo en contacto el polipéptido con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos; siempre que se excluyan los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o del animal.

65 **11.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en un método para inhibir las reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o la

proliferación de células cancerígenas.

5 **12.** Un kit que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, y una etiqueta y/o instrucciones de uso.

10 **13.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de doble enlace, racemato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, para su uso en terapia.