

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 900 806**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2014 PCT/US2014/059026**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15051244**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2014 E 14786409 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.07.2021 EP 3052485**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

04.10.2013 US 201361887259 P
09.10.2013 US 201361888958 P
10.02.2014 US 201461938026 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2022

(73) Titular/es:

INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1100 Massachusetts Avenue, 4th Floor
Cambridge, MA 02138, US

(72) Inventor/es:

CASTRO, ALFREDO, C.;
EVANS, CATHERINE, A.;
JANARDANANNAIR, SOMARAJANNAIR;
LESCARBEAU, ANDRE;
LIU, TAO y
TREMBLAY, MARTIN, R.

(74) Agente/Representante:

SUGRAÑES, S.L.P.

ES 2 900 806 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y usos de los mismos

- 5 En la presente memoria se dan a conocer compuestos capaces de inhibir selectivamente una o más isoformas de PI3K de clase I sin afectar sustancialmente a la actividad de las isoformas restantes de la misma clase. Por ejemplo, se dan a conocer ejemplos de inhibidores capaces de inhibir selectivamente PI3K- δ y/o PI3K- γ , aunque sin afectar sustancialmente a la actividad de PI3K- α y/o PI3K- β . Los inhibidores dados a conocer en la presente memoria pueden resultar eficaces para mejorar condiciones de enfermedad asociadas a la actividad de PI3K- δ y/o PI3K- γ . En una implementación, los compuestos pueden ser capaces de inhibir selectivamente PI3K- γ sobre PI3K- δ .
- 10

Antecedentes

- 15 La actividad de las células puede estar regulada por señales externas que estimulan o inhiben los sucesos intracelulares. El procedimiento por el que las señales estimuladoras o inhibidoras se transmiten hacia el interior y dentro de una célula para inducir una respuesta intracelular se denomina transducción de señales. Durante las últimas décadas, se han elucidado las cascadas de los sucesos de transducción de señales y se ha encontrado que desempeñan un papel crucial en una diversidad de respuestas biológicas. Los defectos en diversos componentes de las rutas de transducción de señales se ha encontrado que explican un gran número de enfermedades, incluyendo numerosas formas de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades vasculares y neuronales (Gaestel *et al.* Current Medicinal Chemistry 14:2214-2234, 2007).
- 20

- 25 Las quinasas representan una clase de importantes moléculas de señalización. Las quinasas pueden clasificarse generalmente en proteína quinasas y lípido quinasas, y determinadas quinasas muestran especificidades duales. Las proteína-quinasas son enzimas que fosforilan otras proteínas y/o ellas mismas (es decir, autofosforilación). Las proteína quinasas pueden clasificarse de modo general en tres grupos principales basándose en su utilización de sustrato: las tirosina quinasas, que fosforilan predominantemente sustratos sobre residuos de tirosina (p.ej., erb2, receptor de PDGF, receptor de EGF, receptor de VEGF, src o abl), las serina/treonina quinasas, que fosforilan predominantemente sobre residuos de serina y/o treonina (p.ej., mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK o Akt) y quinasas de especificidad dual que fosforilan sustratos sobre residuos de tirosina, serina y/o treonina.
- 30

- 35 Las lípido-quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de lípidos. Dichos enzimas, y los lípidos fosforilados resultantes y moléculas orgánicas biológicamente activas derivadas de lípidos, desempeñan un papel en muchos procesos fisiológicos diferentes, incluyendo la proliferación celular, la migración, la adhesión y la diferenciación. Determinadas lípido quinasas están asociadas a membrana y catalizan la fosforilación de los lípidos contenidos o asociados a las membranas celulares. Entre los ejemplos de dichos enzimas se incluyen las fosfoinositida(s) quinasas (p.ej., las PI3-quinasas o las PI4-quinasas), las diacilglicerol-quinasas y la esfingosina quinasas.
- 40

- 45 La ruta de señalización de la fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) es uno de los sistemas más altamente mutados en cánceres humanos. La señalización de PI3K también es un factor clave en muchas otras enfermedades en el ser humano. La señalización de PI3K participa en muchos estados de enfermedad, incluyendo la dermatitis por contacto alérgica, la artritis reumatoide, la osteoartritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, el trastorno pulmonar obstructivo crónico, la soriasis, la esclerosis múltiple, el asma, los trastornos relacionados con complicaciones diabéticas y las complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como el síndrome coronario agudo.
- 50

- 55 Cada uno de los documentos nº US 2013/029982 A1, nº US 2013/053362 A1, nº WO 2013/154878 A1 y nº EP 3119397 A1 da a conocer familias de compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que modulan la actividad de quinasa, incluyendo la actividad de PI3 quinasa, junto con compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas a actividad de quinasa, incluyendo la actividad de PI3 quinasa. El documento nº WO 2013/012918 A1 da a conocer un grupo de compuestos y composiciones farmacéuticas adecuado para la utilización como moduladores de la PI3 quinasa, así como su utilización en el tratamiento de enfermedades, tales como el cáncer. El documento nº WO 2012/037204 A1 da a conocer un inhibidor de PI3K-delta, junto con sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y métodos de preparación y utilización de dichos compuestos.
- 60

- 65 Las PI3K son miembros de una familia única y conservada de lípido quinasas intracelulares que fosforilan el grupo 3'-OH en fosfatidilinositoles o fosfoinositidas. La familia de PI3K comprende 15 quinasas con diferentes especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación. Las PI3K de clase I (p110 α , p110 β , p110 δ y p110 γ típicamente son activadas por tirosina quinasas o receptores acoplados a proteína G para generar PIP3, que se acopla con efectos posteriores, tales como los presentes en la ruta de Akt/PDK1, mTOR, las quinasas de la familia Tec y las GTPasas de la familia Rho. Las PI3K de clase II y III desempeñan un papel clave en el tráfico intracelular mediante la síntesis de PI(3)P y PI(3,4)P2. Las PI3K son proteína quinasas que controlan el crecimiento celular (mTORC1) o monitorizan la integridad genómica (ATM, ATR, DNA-PK y hSmg-1).
- 70

- 75 La isoforma delta (δ) de la PI3K de clase I se ha implicado, en particular, en varias enfermedades y procesos biológicos. PI3K- δ se expresa principalmente en células hematopoyéticas, incluyendo leucocitos, tales como células T, células

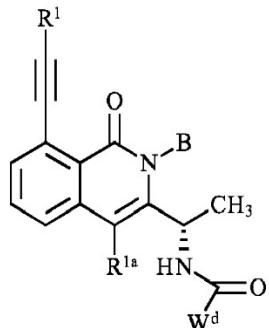
dendríticas, neutrófilos, mastocitos, células B y macrófagos. PI3K- δ participa integralmente en funciones del sistema inmune de los mamíferos, tales como la función de las células T, la activación de las células B, la activación de los mastocitos, la función de las células dendríticas y la actividad de los neutrófilos. Debido a su papel integral en la función del sistema inmune, PI3K- δ también participa en varias enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseable, tales como reacciones alérgicas, enfermedades inflamatorias, angiogénesis mediada por inflamación, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes, tales como el lupus, el asma, el enfisema y otras enfermedades respiratorias. Otra PI3K de clase I implicada en el funcionamiento del sistema inmune incluye PI3K- γ , que desempeña un papel en la señalización de los leucocitos y se ha implicado en inflamación, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes tales como el lupus. Por ejemplo, PI3K- γ y PI3K- δ se expresan a nivel elevado en leucocitos, y se han asociado a la inmunidad adaptativa e innata; de esta manera, estas isoformas de PI3K pueden ser importantes mediadores en trastornos inflamatorios y neoplasias malignas hematológicas.

La isoforma gamma (γ) de PI3K de clase I consiste en una subunidad catalítica p110 γ , que está asociada a una subunidad reguladora p101. PI3K- γ está regulada por receptores acoplados a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) mediante asociación con las subunidades β/γ de las proteínas G heterotriméricas. PI3K γ se expresa principalmente en las células hematopoyéticas y en cardiomocitos y participa en la inflamación y en el funcionamiento de los mastocitos. Los inhibidores de PI3K γ resultan útiles para tratar una diversidad de enfermedades inflamatorias, alergias y enfermedades cardiovasculares, entre otras.

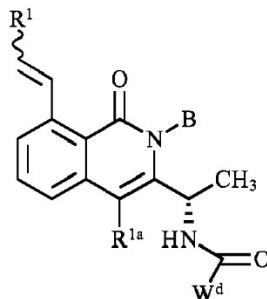
Al contrario que PI3K- δ , la isoforma beta (β) de la PI3K de clase I aparentemente se expresa de forma ubicua. PI3K- β ha sido implicada en diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer negativo para PTEN (Edgar *et al.*, Cancer Research 70(3): 1164-1172, 2010) y el cáncer sobreexpresante de HER2, tal como el cáncer de mama y el cáncer ovárico.

25 Descripción resumida

En un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (A):



Fórmula (I) o



Fórmula (A),

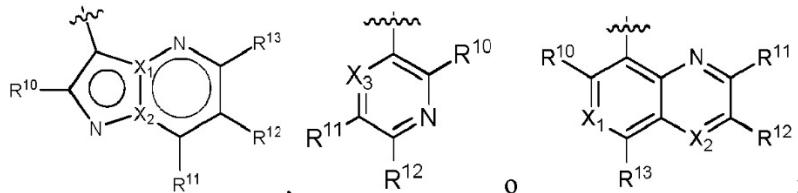
en las que:

30 R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -COR², -COOR³ o -CONR⁴R⁵;

35 B es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -COR², -COOR³, -CONR⁴R⁵, o -Si(R⁶)₃;

en las que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

W^d es



;

en la que:

X₁, X₂ y X₃ son, cada uno independientemente, C, CR¹³ o N; y

40 R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son, cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterociclico, amido, amino, acilo,

aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbonato o $NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman una fracción cíclica,

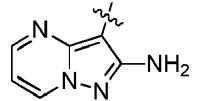
en la que R^{1a} es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo o CN;

en la que cada alquilo, alquenilo o alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más de entre halo, OH, alcoxi, NH_2 , $NH(alquilo)$, $N(alquilo)_2$, COH , $CO(alquilo)$, $COOH$, $COO(alquilo)$, $CONH_2$, $CONH(alquilo)$, $CON(alquilo)_2$, $S(O)(alquilo)$, $S(O)_2(alquilo)$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

en la que cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más de entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, OH, alcoxi, oxo, NH_2 , $NH(alquilo)$, $N(alquilo)_2$, COH , $CO(alquilo)$, $COOH$, $COO(alquilo)$, $CONH_2$, $CONH(alquilo)$, $CON(alquilo)_2$, $S(O)(alquilo)$, o $S(O)_2(alquilo)$;

10

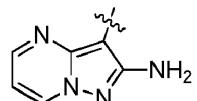
en la que, en la fórmula (I), en el caso de que R^{1a} sea H, B es fenilo no sustituido y en el caso de que W^d sea:



15

entonces R^1 no es hidrógeno, metilo, $(CH_2)NH_2$ o $(CH_2)_2NH_2$, y

en la que, en la fórmula (A), en el caso de que R^{1a} sea H, B es fenilo no sustituido y en el caso de que W^d sea:



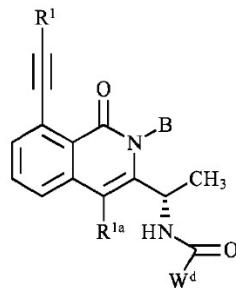
20

entonces R^1 no es fenilo,

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros de los mismos, o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (I):

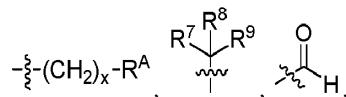


Fórmula (I).

Convenientemente, R^1 puede ser alquilo ramificado, arilo de 5 o 6 elementos, heteroarilo de 5 o 6 elementos, cicloalquilo de 5 o 6 elementos o heterocicloalquilo de 5 a 6 elementos,

30

cicloalquilo de 5 o 6 elementos o heterocicloalquilo de 5 a 6 elementos,



ciclopropilo o metilo,

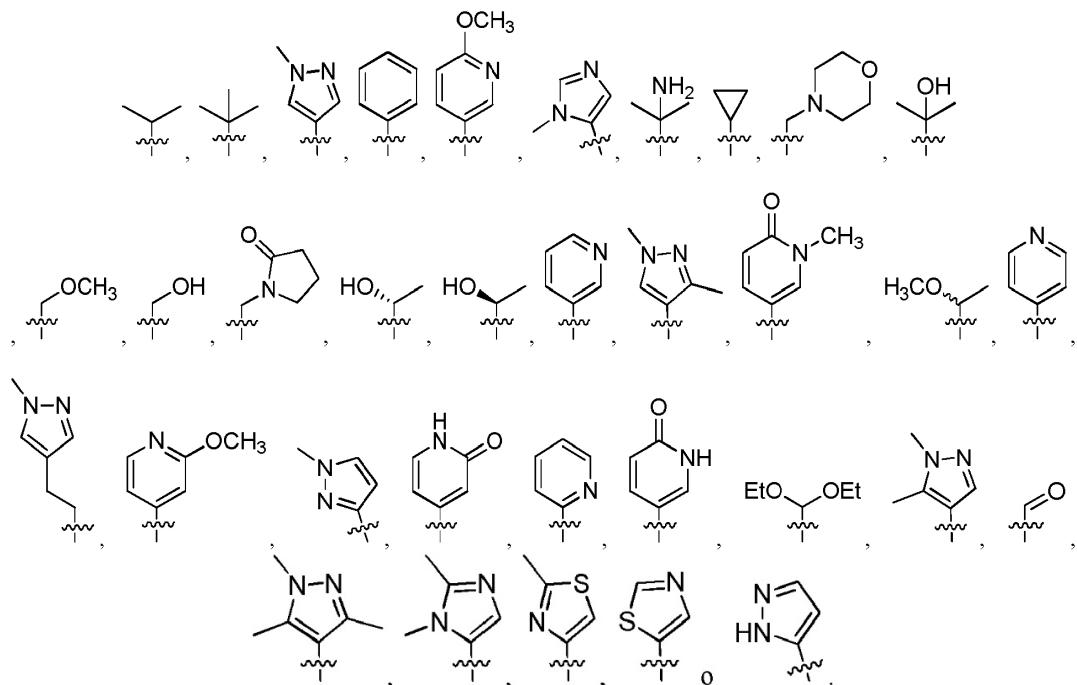
35

en el que R^A es OH, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,

x es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

R^7 , R^8 y R^9 son, cada uno independientemente, hidrógeno, OH, alcoxi, NH_2 , $NH(alquilo)$, $N(alquilo)_2$, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

R^1 puede ser metilo.



10 En algunas realizaciones, R¹ puede ser un heteroarilo de 5 a 10 elementos, preferentemente un heteroarilo de 6 elementos, más preferentemente piridinilo o pirimidinilo, o un heteroarilo de 5 elementos, preferentemente tiazolilolo, pirazolilolo o imidazolilolo, en el que el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo.

En algunas realizaciones, B puede ser arilo, heteroarilo, cicloalquilo, preferentemente cicloalquilo de 3 a 6 elementos, más preferentemente

15

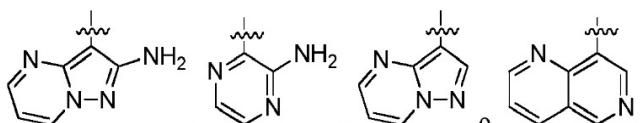


o heterocicloalquilo.

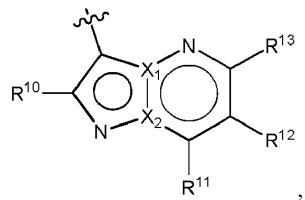
20 Convenientemente, B puede ser fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 apariciones de R^z, en el que cada caso de W es, independientemente, halo o alquilo.

En algunas realizaciones, W^d puede ser:

25



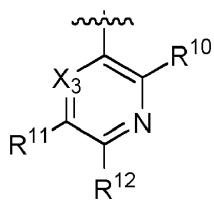
Convenientemente, W^d puede ser:



30

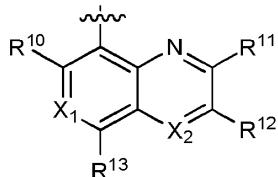
en el que uno de entre X_1 y X_2 es C y el otro es N, o

W^d es:



en el que X_3 es N o CR^{13} , o

W^d es:



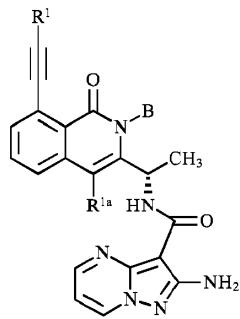
5

en el que uno de entre X_1 y X_2 es N y el otro es CR^{13} .

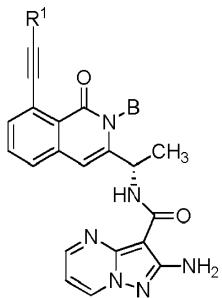
En algunas realizaciones, R^{1a} puede ser H.

10

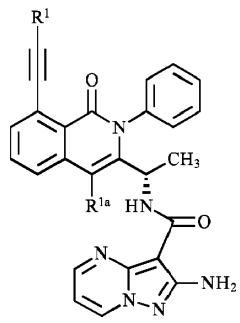
Convenientemente, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula II, III, V, VI, VIII, IX o XII:



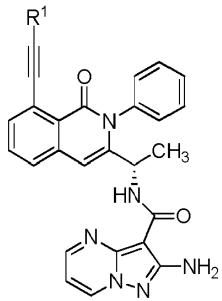
II,



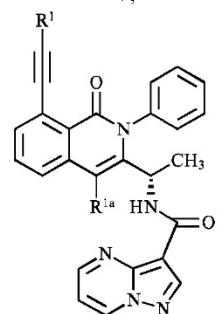
III,



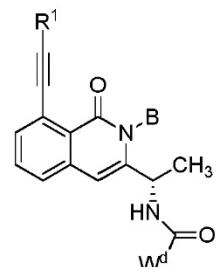
V,



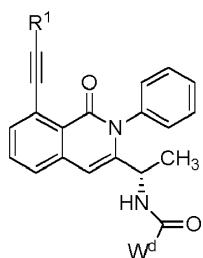
VI,



VIII,



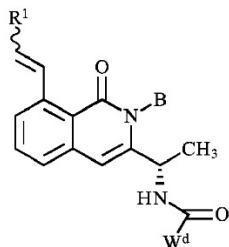
IX o



XII.

Alternativamente, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (A):

5

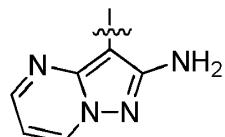


Fórmula (A)

y R¹ es alquilo o heteroarilo.

10 En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (A) y B es fenilo.

En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (A) y W^d es:

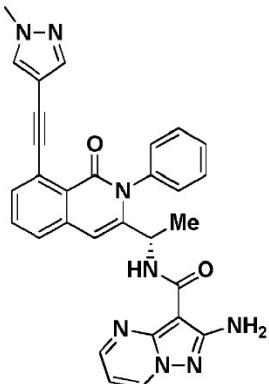


15

El compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros de los mismos, o forma farmacéuticamente aceptable de los mismos según la reivindicación 1, en el que el compuesto se encuentra en una configuración estereoquímica (S), preferentemente que presenta una pureza enantiomérica superior a 75%.

20

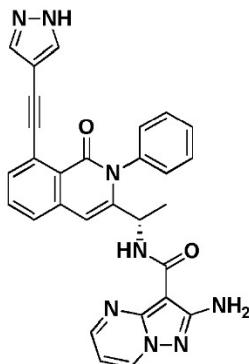
En algunas realizaciones, el compuesto puede ser el compuesto 4, a continuación:



Compuesto 4

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Alternativamente, el compuesto puede ser el compuesto 80, a continuación:



Compuesto 80

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) o (A) se encuentra predominantemente en una configuración estereoquímica (S). En una realización, el compuesto de fórmula (I) o (A) es el enantiómero S con un exceso enantiomérico seleccionado de entre superior a aproximadamente 25%, superior a aproximadamente 55%, superior a aproximadamente 80%, superior a aproximadamente 90% y superior a aproximadamente 95%.

10 En una realización, el compuesto se encuentra presente en una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En determinadas realizaciones, un compuesto dado a conocer en la presente memoria modula selectivamente la isoforma gamma de PI3K. En determinadas realizaciones, el compuesto inhibe selectivamente la isoforma gamma sobre la isoforma alfa o beta. A título de ejemplo no limitativo, la relación de selectividad puede ser superior a un factor de aproximadamente 10, superior a un factor de aproximadamente 50, superior a un factor de aproximadamente 100, superior a un factor de aproximadamente 200, superior a un factor de aproximadamente 400, superior a un factor de aproximadamente 600, superior a un factor de aproximadamente 800, superior a un factor de aproximadamente 1000, superior a un factor de aproximadamente 15000, superior a un factor de aproximadamente 2000, superior a un factor de aproximadamente 5000, superior a un factor de aproximadamente 10,000 o superior a un factor de aproximadamente 20,000, en el que la selectividad puede medirse mediante la relación de valores de IC_{50} , entre otros medios. En una realización, la selectividad de la isoforma gamma de PI3K sobre la isoforma alfa o beta de PI3K se mide mediante la relación del valor de IC_{50} contra la isoforma alfa o beta de PI3K respecto al valor de IC_{50} contra la isoforma gamma de PI3K.

20

25

30 En determinadas realizaciones, un compuesto dado a conocer en la presente memoria modula selectivamente la isoforma gamma de PI3K sobre la isoforma delta. A título de ejemplo no limitativo, la relación de selectividad puede ser superior a un factor de aproximadamente 10, superior a un factor de aproximadamente 50, superior a un factor de aproximadamente 100, superior a un factor de aproximadamente 200, superior a un factor de aproximadamente 400, superior a un factor de aproximadamente 600, superior a un factor de aproximadamente 800, superior a un factor de aproximadamente 1000, superior a un factor de aproximadamente 15000, superior a un factor de aproximadamente 2000, superior a un factor de aproximadamente 5000, superior a un factor de aproximadamente 10,000 o superior a un factor de aproximadamente 20,000, en el que la selectividad puede medirse mediante la relación de valores de IC_{50} , entre otros medios. En una realización, la selectividad de la isoforma gamma de PI3K sobre la isoforma alfa o beta de PI3K se mide mediante la relación del valor de IC_{50} contra la isoforma delta de PI3K respecto al valor de IC_{50} contra la isoforma gamma de PI3K.

35

40 En determinadas realizaciones, un compuesto dado a conocer en la presente memoria modula selectivamente la isoforma delta de PI3K. En determinadas realizaciones, el compuesto inhibe selectivamente la isoforma delta sobre la isoforma alfa o beta. A título de ejemplo no limitativo, la relación de selectividad puede ser superior a un factor de aproximadamente 10, superior a un factor de aproximadamente 50, superior a un factor de aproximadamente 100, superior a un factor de aproximadamente 200, superior a un factor de aproximadamente 400, superior a un factor de aproximadamente 600, superior a un factor de aproximadamente 800, superior a un factor de aproximadamente 1000, superior a un factor de aproximadamente 15000, superior a un factor de aproximadamente 2000, superior a un factor de aproximadamente 5000, superior a un factor de aproximadamente 10,000 o superior a un factor de aproximadamente 20,000, en el que la selectividad puede medirse mediante la relación de valores de IC_{50} , entre otros medios. En una realización, la selectividad de la isoforma delta de PI3K sobre la isoforma alfa o beta de PI3K se mide mediante la relación del valor de IC_{50} contra la isoforma alfa o beta de PI3K respecto al valor de IC_{50} contra la isoforma delta de PI3K.

45

50

En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona una composición (p.ej., una composición

farmacéutica) que comprende un compuesto indicado en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la invención y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además un inhibidor de PI3K delta, preferentemente un inhibidor selectivo de PI3K delta, GS-1101 (Cal-101) o AMG319.

15 La presente exposición se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno indicado en la presente memoria, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica según la invención en un sujeto.

20 15 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención para la utilización en el tratamiento del cáncer, particularmente un cáncer hemático, más particularmente leucemia o linfoma, o leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia de células pilosas (LCP), macroglobulinemia de Waldenström (MW), linfomas de células T periféricas (LCTP), leucemia/linfoma de células T adultas (LTA), linfoma de células T cutáneas (LCTC), leucemia linfocítica granular grande (LLG), leucemia mielocítica aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no de Hodgkin (LNH), linfoma folicular, linfoma de células B grandes difusas (LCBGD), linfoma de células del manto (LCM), mastocitosis, mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (SMD) o trastorno mieloproliferativo (TMP).

25 25 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención para la utilización en el tratamiento de un tumor sólido.

30 30 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención para la utilización en el tratamiento del cáncer, particularmente un cáncer de mama, un cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello o un cáncer neuroendocrino, un cáncer pancreático, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer testicular, un cáncer esofágico, un cáncer hepático, un cáncer gástrico, un cáncer de colon, un cáncer colorrectal, un cáncer ovárico, un cáncer cervical, un cáncer uterino, un cáncer endometrial, un cáncer de vejiga, un cáncer renal o un cáncer inducido por virus.

35 35 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención para la utilización en el tratamiento del cáncer, particularmente un meduloblastoma, un carcinoma de células basales, un glioma, un cáncer hepatocelular, un tumor estromal gastrointestinal (TEGI), un melanoma, un tumor neuroectodérmico primitivo (TNP), un sarcoma de tejido blando, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, un condrosarcoma, un osteosarcoma, un cordoma, un angiosarcoma, un endoteliosarcoma, un linfangiosarcoma, un linfangioendoteliosarcoma, un sinovioma, un mesotelioma, un leiomiosarcoma, un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, un carcinoma epitelial, un carcinoma de células escamosas, un adenocarcinoma, un carcinoma broncogénico, un carcinoma de células renales, un hepatoma maligno, un tumor carciñoide o glioblastoma.

40 40 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención para la utilización en el tratamiento de un tumor sólido, particularmente melanoma, cáncer de pulmón, más particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, más particularmente carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, cáncer de mama, cáncer de colon, glioblastoma, cáncer de la glándula suprarrenal, mesotelioma, cáncer colorrectal, cáncer ovárico o cáncer endometrial.

45 45 En algunas realizaciones, el cáncer puede ser metastásico.

50 50 En algunas realizaciones, el cáncer puede ser recidivante después de, o refractario a, una terapia anterior.

55 55 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención para la utilización en el tratamiento de un trastorno óseo según la presente invención, particularmente un trastorno óseo que resulta en la disrupción de una función de un osteoclasto.

60 60 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención para la utilización en el tratamiento de una enfermedad respiratoria, particularmente una enfermedad respiratoria seleccionada de entre asma, fibrosis quística, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, bronquiectasia, síndrome de distrés

respiratorio agudo, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la cavidad pleural e hipertensión pulmonar.

5 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención para la utilización en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmune, particularmente artritis.

10 Convenientemente, el compuesto, la forma farmacéuticamente aceptable o la composición puede administrarse en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg al día, entre aproximadamente 1 mg y 50 mg al día, entre aproximadamente 5 mg y 40 mg al día o entre aproximadamente 10 mg y 30 mg al día.

Convenientemente, el compuesto, la forma farmacéuticamente aceptable o la composición puede administrarse en días alternos, una vez al día o dos veces al día.

15 En algunas realizaciones, el compuesto, la forma farmacéuticamente aceptable o la composición puede estar destinada a la administración oral o mediante inhalación.

20 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica según la presente invención, en la que el compuesto, la forma farmacéuticamente aceptable o la composición está destinada a la administración en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos, preferentemente Norvir (ritonavir); un inhibidor de PI3K-delta, más preferentemente un inhibidor selectivo de PI3K delta, GS-1101 (Cal-101), o AMG319; o un inhibidor de mTOR; o un modulador coestimulador, un inmunoestimulante o un inhibidor de CXCL12/CXCR4; un inhibidor de HDAC, un inhibidor del proteasoma, un anticuerpo de CD28, un anticuerpo de CD30 o un anticuerpo de CD40; GM-CSF; o gemcitabina, 25 ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, 5-FU o temozolomida; o una segunda terapia, preferentemente una terapia de radiación, un compuesto farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que se administra preferentemente después, concurrentemente o por sí sola después de interrumpir la terapia de radiación.

30 En la presente memoria se da a conocer además un método de preparación de un compuesto indicado en la presente memoria.

Descripción detallada

35 A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto en la materia a la que se refiere la presente invención.

Tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas individuales "un", "una" y "el" o "la", incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" se refiere a un error aceptable para un valor particular según determinará el experto ordinario en la materia, que depende en parte de cómo se mide o se determina el valor. En determinados contextos, el término "aproximadamente" se refiere a dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándares. En determinados contextos, el término "aproximadamente" se refiere a dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o 0,05% de un valor o intervalo dado.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, "agente", "agente biológicamente activo" o "segundo agente activo" se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico, u otra fracción. Entre los ejemplos no limitativos se incluyen moléculas orgánicas o inorgánicas simples o complejas, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, una vitamina, un derivado de vitamina, un carbohidrato, una toxina o un compuesto quimioterapéutico, y metabolitos de los mismos. Pueden sintetizarse diversos compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (p.ej., oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos basados en diversas estructuras nucleares. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para el cribado, tales como extractos vegetales o animales, y similares. El experto en la materia reconocerá fácilmente que no hay límite a la naturaleza estructural de los agentes de la presente exposición.

50 El término "agonista" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto o agente que presenta la capacidad de iniciar o potenciar una función biológica de una proteína o polipéptido diana, tal como incrementar la actividad o expresión de la proteína o polipéptido diana. De acuerdo con lo anterior, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico de la proteína o polipéptido diana. Aunque algunos agonistas en la presente memoria interactúan específicamente (p.ej., se unen) a la diana, los compuestos y/o agentes que inicien o potencian una actividad biológica de la proteína o polipéptido diana mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es un miembro el polipéptido diana también se encuentran específicamente incluidas dentro de dicha definición.

55 Los términos "antagonista" e "inhibidor" se utilizan intercambiablemente y se refieren a un compuesto o agente que

- presenta la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína o polipéptido diana, tal como inhibir la actividad o expresión de la proteína o polipéptido diana. De acuerdo con lo anterior, los términos "antagonista" e "inhibidor" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína o polipéptido diana. Aunque algunos antagonistas en la presente memoria interactúan específicamente (p.ej., se unen) a la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína o polipéptido diana mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es un miembro el polipéptido diana también se encuentran específicamente incluidas dentro de dicha definición. Entre los ejemplos no limitativos de actividad biológica inhibida por un antagonista se incluyen los asociados al desarrollo, crecimiento o expansión de un tumor, o una respuesta inmunitaria no deseada según se manifiesta en la enfermedad autoinmune.
- Un "agente anticáncer", "agente antitumoral" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una condición neoplásica. Una clase de agentes anticáncer comprende agentes quimioterapéuticos. El término "quimioterapia" se refiere a la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/o otros agentes en un paciente de cáncer mediante diversos métodos, incluyendo la administración intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica o bucal, o la inhalación, o en la forma de un supositorio.
- La expresión "proliferación celular" se refiere a un fenómeno por el que cambia el número de células como resultado de la división. Dicha expresión comprende además el crecimiento celular, por el que cambia la morfología celular (p.ej., se incrementa en tamaño) consistentemente con una señal proliferativa.
- El término "coadministración" o "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, tal como se utilizan en la presente memoria, comprenden la administración de dos o más agentes en un sujeto de manera que ambos sujetos y/o sus metabolitos se encuentren presentes en el sujeto simultáneamente. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes tiempos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que se encuentran presentes ambos agentes.
- La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto o composición farmacéutica indicada en la presente memoria que resulta suficiente para llevar a cabo la aplicación pretendida, incluyendo, aunque sin limitación, el tratamiento de enfermedad, tal como se ilustra posteriormente. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación pretendida (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y la condición de enfermedad bajo tratamiento, p.ej., el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la condición de enfermedad, el modo de administración y similares, que podrán ser fácilmente determinados por el experto ordinario en la materia. La expresión se aplica además a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, p.ej., la reducción de la adhesión plaquetaria y/o de la migración celular. La dosis específica variará dependiendo de, por ejemplo, los compuestos particulares seleccionados, el régimen de dosis que debe seguirse, si se administra en combinación con otros agentes, la planificación temporal de la administración, el tejido en que se administrará y el sistema de administración física en el que es transportada.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "tratamiento", "tratando", "paliación" y "mejora" se utilizan intercambiablemente en la presente memoria. Dichos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo, aunque sin limitación, un beneficio terapéutico. La expresión beneficio terapéutico se refiere a la erradicación o mejora del trastorno subyacente bajo tratamiento. Además, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el paciente, con independencia de que el paciente todavía esté afectado por el trastorno subyacente.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "prevención" y "previniendo" se utilizan en la presente memoria para referirse a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo, aunque sin limitación, un beneficio profiláctico. Para el beneficio profiláctico, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en el paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o en un paciente que informa de uno o más síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque puede no haberse llegado a un diagnóstico de dicha enfermedad.
- Un "efecto terapéutico", tal como se utiliza esta expresión en la presente memoria, comprende un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico tal como se han descrito anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o condición, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o condición, enlentecer, detener o revertir la progresión de una enfermedad o condición, o cualquier combinación de los mismos.
- La "transducción de señales" es un proceso durante el que se transmiten señales de estimulación o inhibición hacia el interior y dentro de una célula para inducir una respuesta intracelular. Un "modulador" de una ruta de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares, localizadas en la misma ruta específica de transducción de señales. Un modulador puede potenciar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.
- La expresión "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" tal como se aplica a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad del agente de reducir selectivamente la actividad de señalización de la diana en comparación

con la actividad de señalización fuera de la diana, mediante interacción directa o indirecta con la misma. Por ejemplo, un compuesto que inhibe selectivamente una isoforma de PI3K sobre otra isoforma de PI3K presenta una actividad por lo menos superior a aproximadamente 1X contra una primera isoforma respecto a la actividad del compuesto contra la segunda isoforma (p.ej., por lo menos aproximadamente 2X, 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X o 1000X). En determinadas realizaciones, dichas expresiones se refieren a (1) un compuesto indicado en la presente memoria que inhibe selectivamente la isoforma gamma sobre la isoforma alfa, beta o delta, o (2) un compuesto indicado en la presente memoria que inhibe selectivamente la isoforma delta sobre la isoforma alfa o beta. A título de ejemplo no limitativo, la relación de selectividad puede ser superior a un factor de aproximadamente 10, superior a un factor de aproximadamente 2, superior a un factor de aproximadamente 3, superior a un factor de aproximadamente 5, superior a un factor de aproximadamente 10, superior a un factor de aproximadamente 20, superior a un factor de aproximadamente 50, superior a un factor de aproximadamente 100, superior a un factor de aproximadamente 200, superior a un factor de aproximadamente 400, superior a un factor de aproximadamente 600, superior a un factor de aproximadamente 800, superior a un factor de aproximadamente 1000, superior a un factor de aproximadamente 15000, superior a un factor de aproximadamente 2000, superior a un factor de aproximadamente 5000, superior a un factor de aproximadamente 10.000 o superior a un factor de aproximadamente 20.000, en el que la selectividad puede medirse mediante la relación de valores de IC₅₀, que a su vez pueden medirse mediante, p.ej., ensayos *in vitro* o *in vivo* tales como los indicados en los Ejemplos descritos en la presente memoria. En una realización, la selectividad de la primera isoforma de PI3K sobre una segunda isoforma de PI3K se mide mediante la relación del valor de IC₅₀ contra la segunda isoforma de PI3K respecto al valor de IC₅₀ contra la primera isoforma de PI3K. Por ejemplo, una relación de selectividad delta/gamma de n compuesto puede medirse mediante la relación de la actividad inhibidora del compuesto contra la isoforma delta en términos de IC₅₀ o similar respecto a la actividad inhibidora del compuesto contra la isoforma gamma en términos de IC₅₀ o similar. En el caso de que la selectividad delta/gamma sea superior a 1, el compuesto inhibe selectivamente la isoforma gamma sobre la isoforma delta. En determinadas realizaciones, la actividad IC₅₀ de la isoforma gamma de PI3K de un compuesto proporcionado en la presente memoria puede ser inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 400 nM, inferior a aproximadamente 300 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 75 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a aproximadamente 25 nM, inferior a aproximadamente 20 nM, inferior a aproximadamente 15 nM, inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, o inferior a aproximadamente 1 nM. En determinadas realizaciones, la actividad IC₅₀ de la isoforma delta de PI3K de un compuesto proporcionado en la presente memoria puede ser inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 400 nM, inferior a aproximadamente 300 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 75 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a aproximadamente 25 nM, inferior a aproximadamente 20 nM, inferior a aproximadamente 15 nM, inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, o inferior a aproximadamente 1 nM.

La expresión "terapia de radiación" significa exponer un paciente, utilizando métodos y composiciones rutinarios conocidos por el profesional, a emisores de radiación, tales como, aunque sin limitarse a ellos, radionucleidos emisores de partículas alfa (p.ej., los radionucleidos actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia lineal de energía (TLE) (p.ej., emisores beta), emisores de electrones de conversión (p.ej., estroncio-89 y samario-153-EDTMP) o radiación de alta energía, incluyendo, aunque sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones.

Un "sujeto" en el que se contempla la administración incluye, aunque sin limitación, seres humanos (p.ej., un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, p.ej., un sujeto pediátrico (p.ej., bebé, niño o adolescente) o un sujeto adulto (p.ej., adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor) y/o otros primates (p.ej., monos Cynomolgus o monos rhesus), mamíferos, incluyendo mamíferos comercialmente relevantes, tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros, y/o aves, incluyendo aves comercialmente relevantes, tales como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos.

50 La expresión "*in vivo*" se refiere a un suceso que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

La expresión "*in vitro*" se refiere a un suceso que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* comprende cualquier ensayo llevado a cabo fuera de un sujeto. Los ensayos *in vitro* comprenden ensayos celulares en los que se utilizan células, vivas o muertas. Los ensayos *in vitro* comprenden además un ensayo sin células en el que no se utilizan células intactas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, entre los "ésteres farmacéuticamente aceptables" se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los alquil, alquenil, alquinil, arilo, aralquil y cicloalquil ésteres de grupos ácidos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfinicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, entre los "enol éteres farmacéuticamente aceptables" se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, derivados de fórmula -C=C(OR), en la que R puede seleccionarse de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo. Entre los enol ésteres farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, derivados de fórmula -C=C(OC(O)R), en la que R puede seleccionarse de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una "forma farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado a conocer incluye, aunque sin limitación, sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de compuestos dados a conocer. En una realización, una "forma farmacéuticamente aceptable" incluye, aunque sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables, isómeros y derivados isotópicamente marcados de compuestos dados a conocer.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del criterio médico razonable, resultan adecuadas para la utilización en contacto con los tejidos de sujetos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, excesiva y proporcionales a una proporción de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas de la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977. Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en la presente memoria se incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables se encuentran las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante la utilización de otros métodos utilizados en la técnica, tales como el intercambio iónico.

Entre otras sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, naftalén-m,n-bisulfonatos, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pícrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. En algunas realizaciones, entre los ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivarse sales se incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácidos naftaleno-m,n-bisulfónicos y similares.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas se incluyen las sales de metal alcalino, las sales de metal alcalino-térreo, y las sales de amonio y $N^+(alquilo C_{1-4})_4$. Entre las sales de metal alcalino o alcalino-térreo representativas se incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Entre las sales farmacéuticamente aceptables adicionales se incluyen, en caso apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, formados utilizando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y arilsulfonato. Entre las bases orgánicas a partir de las que pueden derivarse sales se incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es un solvato (p.ej., un hidrato). Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a compuestos que incluyen además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. El solvato puede ser de un compuesto dado a conocer o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato es un "hidrato". Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos que, por ejemplo, pueden incluir entre 1 y aproximadamente 100, o entre 1 y aproximadamente 10, o entre uno y aproximadamente 2, aproximadamente 3 o aproximadamente 4 moléculas de solvente o agua. Se entenderá que el término "compuesto" tal como se utiliza en la presente memoria comprende el compuesto y solvatos del compuesto, así como mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es un isómero. Los "isómeros" son compuestos diferentes que presentan la misma fórmula molecular. Los "atropisómeros" son estereoisómeros de la rotación impedida en torno a enlaces sencillos y pueden resolverse o aislarse mediante métodos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, determinados sustituyentes B de un compuesto de fórmula (I) proporcionada en la presente memoria con fenilo sustituido en orto o en metal pueden formar atropisómeros, en donde pueden separarse y aislarse.

Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en el modo en que se disponen los átomos en el espacio. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "isómero" incluye todos y cada uno de los isómeros geométricos y estereoisómeros. Por ejemplo, el término "isómeros" incluye los isómeros cis y trans de doble enlace geométricos, también denominados isómeros *"/"*- e isómeros Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, (*d*)-isómeros e (*l*)-isómeros, mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, comprendidas dentro del alcance de la presente exposición.

En determinadas realizaciones, el símbolo  denota un enlace que puede ser sencillo o doble tal como se indica en la presente memoria.

- 5 En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de los sustituyentes en torno a un doble enlace carbono-carbono o la disposición de sustituyentes en torno a un anillo carbocíclico. Los sustituyentes en torno a un doble enlace carbono-carbono se designan en la configuración "Z" o "E, en la que los términos "Z" y "E" se utilizan según las normas de la IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que ilustran dobles enlaces comprenden tanto los isómeros "E" como los "Z".

10 Los sustituyentes en torno a un doble enlace carbono-carbono alternativamente pueden denominarse "cis" o "trans", en donde "cis" representa los sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa los sustituyentes en lados contrarios del doble enlace. La disposición de los sustituyentes en torno a un anillo carbocíclico también 15 puede designarse como "cis" o "trans". El término "cis" representa los sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados contrarios del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se designan "cis/trans".

20 Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que presentan imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla de un par de enantiómeros en cualquier proporción puede conocida como una mezcla "racémica". El término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica, en caso apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que presentan por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro. La estereoquímica absoluta puede especificarse según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. En el caso de que 25 un compuesto sea un enantiómero, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse como R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta sea desconocida pueden designarse como (+) o (-) según la dirección (dextrorrotatoria o levorrotatoria) en la que hacen girar el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la 30 línea D del sodio. Determinados compuestos indicados en la presente memoria contienen uno o más centros asimétricos y, de esta manera, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, en cada átomo asimétrico, como (R)- o (S)-. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir la totalidad de dichos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente sustancialmente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse, por ejemplo, mediante la utilización de sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante la utilización de técnicas convencionales.

35 35 El "exceso enantiomérico" o "% de exceso enantiomérico" de una composición puede calcularse utilizando la ecuación mostrada posteriormente. En el ejemplo mostrado posteriormente, una composición contiene 90% de un enantiómero, p.ej., un enantiómero S, y 10% del otro enantiómero, p.ej., un enantiómero R.

40
$$ee = (90-10)/100 = 80\%.$$

45 De esta manera, una composición que contiene 90% de un enantiómero y 10% del otro enantiómero se afirma que presenta un exceso enantiomérico de 80%. Algunas composiciones indicadas en la presente memoria contienen un exceso enantiomérico de por lo menos aproximadamente 1%, de aproximadamente 5%, de aproximadamente 10%, de aproximadamente 20%, de aproximadamente 30%, de aproximadamente 40%, de aproximadamente 50%, de aproximadamente 75%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 95%, o de aproximadamente 99% del enantiómero S. En otras palabras, la composición contiene un exceso enantiomérico del enantiómero S respecto al enantiómero R. En otras realizaciones, algunas composiciones indicadas en la presente memoria contienen un exceso enantiomérico de por lo menos aproximadamente 1%, de aproximadamente 5%, de aproximadamente 10%, de 50 50 aproximadamente 20%, de aproximadamente 30%, de aproximadamente 40%, de aproximadamente 50%, de aproximadamente 75%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 95%, o de aproximadamente 99% del enantiómero R. En otras palabras, la composición contiene un exceso enantiomérico del enantiómero R respecto al enantiómero S.

55 55 Por ejemplo, un isómero/enantiómero puede, en algunas realizaciones, proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente y también puede denominarse "enriquecido ópticamente", "enantioméricamente enriquecido", "enantioméricamente puro" y "no racémico", tal como se utilizan intercambiablemente en la presente memoria. Dichas expresiones se refieren a composiciones en las que la cantidad de un enantiómero es superior a la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (p.ej., superior a 1:1 en peso). Por 60 ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero S se refiere a una preparación del compuesto que presenta más de aproximadamente 50% en peso del enantiómero S respecto al peso total de la preparación (p.ej., peso total de isómeros S y R), tal como por lo menos aproximadamente 75% en peso, más todavía, por lo menos aproximadamente 80% en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser muy superior a 65 aproximadamente 80% en peso, proporcionando una preparación "enriquecida enantioméricamente sustancialmente", "sustancialmente enantioméricamente pura" o "sustancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de

composiciones que presentan por lo menos aproximadamente 85% en peso de un enantiómero respecto al peso total de la preparación, tal como por lo menos aproximadamente 90% en peso, y todavía más, por lo menos aproximadamente 95% en peso. En determinadas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente memoria está constituido de por lo menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero. En otras realizaciones, el compuesto está constituido de por lo menos aproximadamente 95%, de aproximadamente 98% o de aproximadamente 99% en peso de un enantiómero.

En algunas realizaciones, el compuesto es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R). En otras realizaciones, en la presente memoria se proporciona una mezcla de compuestos en la que los compuestos individuales de la mezcla existen predominantemente en una configuración isomérica (S) o (R). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso enantiomérico (S) superior a aproximadamente 10%, superior a aproximadamente 20%, superior a aproximadamente 30%, superior a aproximadamente 40%, superior a aproximadamente 50%, superior a aproximadamente 55%, superior a aproximadamente 60%, superior a aproximadamente 65%, superior a aproximadamente 70%, superior a aproximadamente 75%, superior a aproximadamente 80%, superior a aproximadamente 85%, superior a aproximadamente 90%, superior a aproximadamente 95%, superior a aproximadamente 96%, superior a aproximadamente 97%, superior a aproximadamente 98%, o superior a aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (S), de aproximadamente 55%, de aproximadamente 60%, de aproximadamente 65%, de aproximadamente 70%, de aproximadamente 75%, de aproximadamente 80%, de aproximadamente 85%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 95%, de aproximadamente 96%, de aproximadamente 97%, o de aproximadamente 99% o de aproximadamente 99,5% o más. En algunas realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (S) de aproximadamente 55% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 95% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 96% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 97% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 98% a aproximadamente 99,5%, o de aproximadamente 99% to aproximadamente 99,5%, o más de aproximadamente 99,5%.

En otras realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (R) superior a aproximadamente 10%, superior a aproximadamente 20%, superior a aproximadamente 30%, superior a aproximadamente 40%, superior a aproximadamente 50%, superior a aproximadamente 55%, superior a aproximadamente 60%, superior a aproximadamente 65%, superior a aproximadamente 70%, superior a aproximadamente 75%, superior a aproximadamente 80%, superior a aproximadamente 85%, superior a aproximadamente 90%, superior a aproximadamente 95%, superior a aproximadamente 96%, superior a aproximadamente 97%, superior a aproximadamente 98%, o superior a aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (R) de aproximadamente 55%, de aproximadamente 60%, de aproximadamente 65%, de aproximadamente 70%, de aproximadamente 75%, de aproximadamente 80%, de aproximadamente 85%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 95%, de aproximadamente 96%, de aproximadamente 97%, o de aproximadamente 99% o de aproximadamente 99,5% o superior. En algunas realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (R) de aproximadamente 55% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 95% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 96% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 97% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 98% a aproximadamente 99,5%, o de aproximadamente 99% a aproximadamente 99,5%, o superior a aproximadamente 99,5%.

En otras realizaciones, la mezcla de compuestos contiene entidades químicas idénticas, excepto por sus orientaciones estereoquímicas, es decir, isómeros (S) o (R). Por ejemplo, en el caso de que un compuesto dado a conocer en la presente memoria presente una unidad -CH(R)- y R no sea hidrógeno, entonces -CH(R)- se encuentra en una orientación estereoquímica (S) o (R) en cada una de las entidades químicas idénticas (es decir, estereoisómeros (S) o (R)). En algunas realizaciones, la mezcla de entidades químicas idénticas (es decir, la mezcla de estereoisómeros) es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R). En otra realización, la mezcla de las entidades químicas idénticas (es decir, la mezcla de estereoisómeros) contiene predominantemente isómero (S) o predominantemente isómero (R). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el isómero (S) en la mezcla de entidades químicas idénticas (es decir, la mezcla de estereoisómeros) se encuentra presente en una proporción de aproximadamente 55%, de aproximadamente 60%, de aproximadamente 65%, de aproximadamente 70%, de aproximadamente 75%, de aproximadamente 80%, de aproximadamente 85%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 95%, de aproximadamente 96%, de aproximadamente 97%, de aproximadamente 98%, de aproximadamente 99%, o de aproximadamente 99,5% en peso, o superior, respecto al peso total de la mezcla de isómeros (S) y (R). En algunas realizaciones, el isómero (S) en la mezcla de entidades químicas idénticas (es decir, la mezcla de estereoisómeros) se encuentra presente en un exceso de enantiómero (S) de aproximadamente 10% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 55% a

aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 95% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 96% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 97% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 98% a aproximadamente 99,5%, o de aproximadamente 99% a aproximadamente 99,5%, o superior a aproximadamente 99,5%.

En otras realizaciones, el isómero (R) en la mezcla de entidades químicas idénticas (es decir, la mezcla de estereoisómeros) se encuentra presente en una proporción de aproximadamente 55%, de aproximadamente 60%, de aproximadamente 65%, de aproximadamente 70%, de aproximadamente 75%, de aproximadamente 80%, de aproximadamente 85%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 95%, de aproximadamente 96%, de aproximadamente 97%, de aproximadamente 98%, de aproximadamente 99%, o de aproximadamente 99,5% en peso, o superior, respecto al peso total de la mezcla de isómeros (S) y (R). En algunas realizaciones, los isómeros (R) en la mezcla de entidades químicas idénticas (es decir, la mezcla de estereoisómeros) se encuentra presente en un exceso de enantiómero (R) de aproximadamente 10% a aproximadamente 99,5%, aproximadamente 20% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 95% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 96% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 97% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 98% a aproximadamente 99,5%, o de aproximadamente 99% a aproximadamente 99,5%, o más de aproximadamente 99,5%.

Los isómeros pueden aislarse a partir de mezclas mediante métodos conocidos por el experto en la materia, incluyendo la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales, o prepararse mediante síntesis asimétricas. Ver, por ejemplo, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, Tetrahedron 33:2725 (1977); Stereochemistry of Carbon Compounds (E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962) y Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es un tautómero. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tautómero" es un tipo de isómero que incluye dos o más compuestos interconvertibles que resultan de por lo menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y por lo menos un cambio de valencia (p.ej., un enlace sencillo en un doble enlace, un triple enlace en un doble enlace, o un triple enlace en un enlace sencillo, o viceversa). La "tautomerización" incluye la tautomerización prototrópica o de desplazamiento de protones, que se considera un subgrupo de reacción ácido-base. La "tautomerización prototrópica" o la "tautomerización de desplazamiento de protones" implica la migración de un protón acompañada de cambios en el orden de los enlaces. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, el solvente y el pH. En el caso de que la tautomerización no sea posible (p.ej., en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de los tautómeros. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona una pareja tautomérica) pueden catalizarse con ácido o base, o pueden producirse sin la acción o presencia de un agente externo. Entre las tautomerizaciones ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las tautomerizaciones ceto-enol, amida-imida, lactamo-lactima, enamina-imina y enamina-enamina (una diferente). Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de los tautómeros piridín-4-ol y piridín-4(1H)-ona.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras ilustradas en la presente memoria también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que presentan las presentes estructuras, excepto por la sustitución o enriquecimiento de un hidrógeno por deuterio o tritio en uno o más átomos en la molécula, o la sustitución o enriquecimiento de un carbono por ¹³C o ¹⁴C en uno o más átomos en la molécula, se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente exposición. En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos marcados isotópicamente que presentan uno o más átomos de hidrógeno sustituidos o enriquecidos en deuterio. En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos marcados isotópicamente que presentan uno o más átomos de hidrógeno sustituidos o enriquecidos en tritio. En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos marcados isotópicamente que presentan uno o más átomos de hidrógeno sustituidos o enriquecidos en ¹³C. En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos marcados isotópicamente que presentan uno o más átomos de hidrógeno sustituidos o enriquecidos en ¹⁴C.

La exposición comprende además compuestos marcados isotópicamente de la exposición que son idénticos a los indicados en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos han sido sustituidos por un átomo que presenta una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente

observado en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos dados a conocer se incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Determinados compuestos marcados isotópicamente dados a conocer (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) resultan útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritiatos (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) permiten una fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p.ej., una semivida *in vivo* incrementada o necesidades de dosis reducidas). Los compuestos isotópicamente marcados dados a conocer pueden prepararse generalmente mediante sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado no isotópicamente. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos que pueden contener además proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos dado a conocer en la presente memoria, sean radioactivos o no, se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente exposición.

- 15 La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares. La utilización de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocida de la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se encuentra contemplada la utilización en las composiciones farmacéuticas tal como se dan a conocer en la presente memoria. También pueden incorporarse ingredientes activos complementarios en las composiciones farmacéuticas.

20 Se proporcionan en mayor detalle a continuación definiciones de grupos funciones y términos químicos específicos. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a ed., tapa interior, y los grupos funcionales específicos se definen de manera general tal como se describen en dicha obra. Además, se describen principios generales de química orgánica, así como fracciones funcionales y reactividad específicas, en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March March's Advanced Organic Chemistry, 5a ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989 y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3a ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

25 En el caso de que se liste un intervalo de valores, pretende comprender cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " pretende comprender alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , y C_{5-6} .

- 30 35 El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste en únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que presenta, en algunas realizaciones, entre uno y diez átomos de carbono (p.ej., alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$). La expresión alquilo lineal se refiere a un alquilo sin ramificaciones, p.ej., metilo, etilo o n-propilo. En donde aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p.ej., "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono, inclusive, aunque la presente definición cubre además la aparición del término "alquilo" en el que no se designa ningún intervalo numérico. En algunas realizaciones, un alquilo es un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En algunas realizaciones, los grupos alquilo presentan 1 a 10, 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono. Entre los alquilo de cadena lineal saturados representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo, mientras que entre los alquilos ramificados saturados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El alquilo se une a la molécula parental mediante un enlace sencillo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquilitio, arilitio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), o $-\text{O}-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^a)_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

- 60 65 El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por halógeno seleccionado de entre flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas realizaciones, la totalidad de los átomos de hidrógeno se sustituye por flúor. En algunas realizaciones, la totalidad de los átomos de hidrógeno se sustituye por cloro. Entre los ejemplos de grupos perhaloalquilo se incluyen - CF_3 , $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CFCl}_2$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$ y similares. El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por halógeno seleccionado independientemente de entre flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 El término "alquil-cicloalquilo" se refiere a un radical -(alquil)cicloalquilo en el que el alquilo y el cicloalquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el alquilo y el cicloalquilo, respectivamente. El "alquil-cicloalquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo alquilo. Los términos "alquenil-cicloalquilo" y "alquinil-cicloalquilo" siguen análogamente la descripción anterior de "alquil-cicloalquilo", en la que el término "alquilo" se sustituye por "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente, y "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.
- 10 El término "alquilarilo" se refiere a un radical -(alquil)arilo en el que el arilo y el alquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el alquilo y el arilo, respectivamente. El "alquilarilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo alquilo. Los términos "-(alquenil)arilo" y "-(alquinil)arilo" siguen análogamente la descripción anterior de "-(alquil)arilo", en la que el término "alquilo" se sustituye por "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente, y "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.
- 15 El término "alquil-heteroarilo" se refiere a un radical -(alquil)heteroarilo en el que el heteroarilo y el alquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroarilo y el alquilo, respectivamente. El "alquil-heteroarilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo alquilo. Los términos "-(alquenil)heteroarilo" y "-(alquinil)heteroarilo" siguen análogamente la descripción anterior de "-(alquil)heteroarilo", en la que el término "alquilo" se sustituye por "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente, y "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.
- 20 El término "alquil-heterociclico" se refiere a un radical -(alquil)heterociclico en el que el alquilo y el heterociclico son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heterociclico y el alquilo, respectivamente. El "alquil-heterociclico" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo alquilo. Los términos "-(alquenil)heterociclico" y "-(alquinil)heterociclico" siguen análogamente la descripción anterior de "-(alquil)heterociclico", en la que el término "alquilo" se sustituye por "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente, y "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.
- 25 El término "alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste en únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un doble enlace, y en algunas realizaciones, que presenta dos a diez átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₀). En donde aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p.ej., "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., y hasta 10 átomos de carbono, inclusive. En determinadas realizaciones, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cinco átomos de carbono (p.ej., alquenilo C₂-C₅) El alquenilo se une a la estructura de la molécula parental mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. El doble enlace o dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ se incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ se incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ anteriormente mencionados, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Entre los ejemplos adicionales de alquenilo se incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, arilitio, tiocarbonilo, nitrilo, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, silinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), o -O-P(=O)(OR^a)₂, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbociclicolalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.
- 30 El término "alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste en únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un triple enlace, y en algunas realizaciones, que presenta dos a diez átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₁₀). En donde aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p.ej., "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., y hasta 10 átomos de carbono, inclusive. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo comprende dos a cinco átomos de carbono (p.ej., alquinilo C₂-C₅) El alquinilo se une a la estructura de la molécula parental mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo,

butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato ,carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquilitio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)OR^a, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), o -O-P(=O)(OR^a)₂, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo (en algunas realizaciones, que incluye entre 1 y 10 átomos de carbono) de una configuración lineal, ramificada o cíclica y combinaciones de las mismas, unido a la estructura de la molécula parental mediante un oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, ciclohexiloxi y similares. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que contienen uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, alcoxi C₁-C₄ es un grupo alcoxi que comprende cadenas alquilo tanto lineales como ramificadas de entre 1 y 4 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato ,carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquilitio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), o -O-P(=O)(OR^a)₂, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Los términos "alqueniloxi" y "alquiniloxi" siguen análogamente la descripción anterior de "alcoxi", en la que el prefijo "alc" se sustituye por "alquen" o "alquin", respectivamente, y los términos parentales "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a la estructura de la molécula parental mediante el carbono del carbonilo (en algunas realizaciones, que presenta 1 a 10 átomos de carbono). De esta manera, un grupo alcoxi C₁-C₆ -carbonilo comprende un grupo alcoxi que presenta 1 a 6 átomos de carbono unidos mediante su oxígeno a un conector carbonilo. La designación C₁-C₆ no incluye el carbono del carbonilo en el recuento de átomos. La expresión "alcoxicarbonilo inferior" se refiere a un grupo alcoxicarbonilo en el que la parte alquilo del grupo alcoxi es un grupo de alquilo inferior. En algunas realizaciones, el alcoxi C₁-C₄-carbonilo comprende un grupo alcoxi que comprende cadenas de alcoxi tanto lineales como ramificadas de entre 1 y 4 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alcoxicarbonilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato ,carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquilitio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), o -O-P(=O)(OR^a)₂, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Los términos "alquenoxicarbonilo" y "alquinoxicarbonilo" siguen análogamente la descripción anterior de "alcoxicarbonilo", en la que el prefijo "alc" se sustituye por "alquen" o "alquin", respectivamente, y los términos parentales "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.

El término "acilo" se refiere a grupos R-C(O)-, tales como, aunque sin limitación, H, (alquil)-C(O)-, (alquenil)-C(O)-, (alquinil)-C(O)-, (aril)-C(O)-, (cicloalquil)-C(O)-, (heteroaril)-C(O)-, (heteroalquil)-C(O)- y (heterocicloalquil)-C(O)-, en el que el grupo se une a la estructura de la molécula parental mediante la funcionalidad carbonilo. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un radical acilo C₁-C₁₀ que se refiere al número total de átomos de cadena o anulares de, por ejemplo, la parte alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ciclohexilo, heteroarilo o heterocicloalquilo más el carbono del carbonilo del acilo. Por ejemplo, un acilo C₄ presenta tres otros átomos anulares o de cadena más el carbonilo. En el caso de que el radical R sea heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos de anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de la cadena o anillo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, la "R" de un grupo alcoxicarbonilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato ,carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquilitio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato,

urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)-R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(NR}^a\text{)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S(O)-R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-N}(\text{R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

El término "aciloxi" se refiere a un radical $\text{R}(\text{C=O})\text{O}-$ en el que "R" puede ser H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, ciclohexilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, que son tal como se indica en la presente memoria. El grupo aciloxi se une a la estructura de la molécula parental mediante la funcionalidad oxígeno. En algunas realizaciones, un grupo aciloxi es un radical aciloxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ que se refiere al número total de átomos de la cadena o anillo de la parte alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ciclohexilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxi más el grupo carbonilo del acilo, p.ej., un aciloxi C_4 presenta tres otros átomos de anillo o cadena más el carbonilo. En el caso de que el radical R sea heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos de anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de la cadena o anillo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, la "R" de un grupo aciloxi se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitró, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)-R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(NR}^a\text{)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S(O)-R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-N}(\text{R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), o $-\text{O-P(=O)(OR}^a\text{)}_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

El término "amino" o "amina" se refiere a un grupo radical $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b-$, o $-\text{R}^b\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b-$, en el que cada R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, cada una de las fracciones puede ella misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria. En el caso de que un grupo $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ presente dos R^b diferentes de hidrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno, formando un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 elementos. Por ejemplo, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ pretende incluir, aunque sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo amino se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitró, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)-R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(NR}^a\text{)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S(O)-R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-N}(\text{R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), o $-\text{O-P(=O)(OR}^a\text{)}_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

Los términos "amina" y "amino" también pueden referirse a N-óxidos de los grupos $-\text{N}^+(\text{H})(\text{R}^a)\text{O}^-$ y $-\text{N}^+(\text{R}^a)(\text{R}^a)\text{O}^-$, en los que R^a es tal como se ha indicado anteriormente, en el que el N-óxido se une a la estructura de la molécula parental mediante el átomo de N. Pueden prepararse N-óxidos mediante tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. Al experto en la materia le resultarán familiares las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

El término "amida" o "amido" se refiere a una fracción química con la fórmula $-\text{C(O)N}(\text{R}^b)_2$ o $-\text{NR}^b\text{C(O)R}^b$, en la que R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un átomo anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un átomo anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en los que cada fracción puede ella misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria. En algunas realizaciones, un radical amido o amida es un radical amido o amida $\text{C}_1\text{-C}_4$, que incluye el carbonilo de la amida en el número total de carbonos en el radical. En el caso de que un grupo $-\text{C(O)N}(\text{R}^b)_2$ presente dos R^b diferentes de hidrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno, formando un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 elementos. Por ejemplo, la parte $\text{N}(\text{R}^b)_2$ de un radical $-\text{C(O)N}(\text{R}^b)_2$ pretende incluir, aunque sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo R^b de amido se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitró, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato,

5 sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), o $-\text{O}-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^a)_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

10 El término "amida" o "amido" es inclusivo de un aminoácido o una molécula de péptido. Cualquier cadena lateral amina, hidroxi o carboxilo en los compuestos indicados en la presente memoria puede transformarse en un grupo amida. Los procedimientos y grupos específicos para preparar dichas amidas son conocidos por el experto en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4a ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 2006.

15 El término "amidino" se refiere a radicales $-\text{C}(\text{=NR}^b)\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{=NR}^b)\text{R}^b$ y $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{=NR}^b)\text{-}$, en los que cada R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, cada una de cuyas fracciones puede ella misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.

20 El término "arilo" se refiere a un radical con seis a catorce átomos anulares (p.ej., arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ o $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) que presenta por lo menos un anillo carbocíclico que presenta un sistema de electrones pi conjugado que es aromático (p.ej., que presenta 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un conjunto cíclico) (p.ej., fenilo, fluorenilo y naftilo). En una realización, los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que presentan las valencias libres en átomos anulares se denominan como radicales de fenileno sustituido. En otras realizaciones, los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburo monocíclico o policíclico univalentes cuyos nombres terminan en "ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan mediante la adición de "-ido" al nombre del radical univalente correspondiente, p.ej., un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. En donde aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "arilo 6 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p.ej., "6 a 10 átomos anulares" significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos de carbono anulares, 7 átomos de carbono anulares, etc., y hasta 10 átomos de carbono, inclusive. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (es decir, anillos que comparten parejas contiguas de átomos anulares). A menos que se indique lo contrario en la especificación, una fracción arilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquilitio, arilitio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), o $-\text{O}-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^a)_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. En una realización, a menos que se indique lo contrario, "arilo" incluye además sistemas anulares en los que el anillo arilo, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclico, en los que el punto de unión de la estructura de la molécula parental se encuentra en el anillo arilo.

50 El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un radical (aril)alquilo- en el que el arilo y el alquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el arilo y el alquilo, respectivamente. El "aralquilo" o "arilalquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo alquilo. Los términos "aralquenil/arilalquenil" y "aralquinil/arilalquinil" siguen análogamente la descripción anterior de "aralquil/arilalquilo" en el que el "alquilo" se sustituye por "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente, y los términos "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.

55 El término "azida" se refiere a un radical $-\text{N}_3$.

60 El término "carbamato" se refiere a cualquiera de los radicales siguientes: $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)\text{-}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)\text{-}(\text{C}=\text{O})\text{-O-}$ y $-\text{N}(\text{R}^b)\text{-}(\text{C}=\text{O})\text{-OR}^b$, en los que cada R^b se selecciona independientemente de entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (nido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en los que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.

65 El término "carbonato" se refiere a un radical $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{-O-}$ o $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{-OR}$, en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, ciclohexilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, que son tal como se indica en la presente memoria.

- El término "carbonilo" se refiere a un radical -(C=O)-.
- El término "carboxaldehído" se refiere a un radical -(C=O)H.
- 5 El término "carboxilo" se refiere a un radical -(C=O)OH.
- El término "ciano" se refiere a un radical -CN.
- 10 El término "cicloalquilo", o alternativamente, "carbociclico", se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene únicamente carbono e hidrógeno y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos de cicloalquilo parcialmente insaturado pueden denominarse "cicloalquenilo" en el caso de que el carbociclo contenga por lo menos un doble enlace, o "cicloalquinilo" en el caso de que el carbociclo contenga por lo menos un triple enlace. Entre los grupos de cicloalquilo se incluyen grupos que presentan 3 a 10 átomos anulares (p.ej., cicloalquilo C₃-C₁₀). En donde aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "3 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p.ej., "3 a 10 átomos de carbono" se refiere a que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, etc., y hasta 10 átomos de carbono, inclusive. El término "cicloalquilo" incluye además estructuras cíclicas puenteadas o fusionadas con espiro que no contienen heteroátomos.
- 15 El término incluye además grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (es decir, anillos que comparten parejas contiguas de átomos anulares). En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C₃-C₈. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C₃-C₅. Entre los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, las fracciones siguientes: entre los grupos carbociclico C₃₋₆ se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Entre los ejemplos de grupos carbociclico C₃₋₈ se incluyen los grupos carbociclico C₃₋₆ anteriormente indicados, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y similares. Entre los ejemplos de grupos carbociclico C₃₋₁₀ se incluyen los grupos carbociclico C₃₋₈ anteriormente indicados, así como octahidro-1H-indenilo, decahidronaftalenilo, espiro[4.5]decanilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquilitio, arilitio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), o -OP(=O)(OR^a)₂, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbociclicolalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. En una realización, a menos que se indique lo contrario, "cicloalquilo" o "carbociclico" incluye además sistemas anulares en los que el anillo cicloalquilo o carbociclico, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión de la estructura de la molécula parental se encuentra en el anillo cicloalquilo o carbociclico.
- 30 El término "cicloalquil-alquilo" se refiere a un radical -(cicloalquil)alquilo en el que el cicloalquilo y el alquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el cicloalquilo y el alquilo, respectivamente. El "cicloalquil-alquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo cicloalquilo. Los términos "cicloalquil-alquenilo" y "cicloalquil-alquinilo" siguen análogamente la descripción anterior de "cicloalquil-alquilo", en la que el término "alquilo" se sustituye por "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente, y "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.
- 40 El término "cicloalquil-heterocicloalquilo" se refiere a un radical -(cicloalquil)heterociclicolalquilo en el que el cicloalquilo y el heterocicloalquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heterocicloalquilo y el cicloalquilo, respectivamente. El "cicloalquil-heterocicloalquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo cicloalquilo.
- 45 El término "cicloalquil-heteroarilo" se refiere a un radical -(cicloalquil)heteroarilo en el que el cicloalquilo y el heteroarilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroarilo y el cicloalquilo, respectivamente. El "cicloalquil-heteroarilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo cicloalquilo.
- 50 Tal como se utiliza en la presente memoria, un "enlace covalente" o "enlace directo" se refiere a un enlace sencillo que une los dos grupos.
- 55 El término "éster" se refiere a un radical de fórmula -COOR, en la que R se selecciona de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,
- 60

5 aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroalquilalquilo. Cualquier cadena lateral amina, hidroxi o carboxilo en los compuestos indicados en la presente memoria puede esterificarse. Los procedimientos y grupos específicos para preparar dichos ésteres son conocidos por el experto en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia, tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4a ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 2006. A

10 menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo éster se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)-R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)N}(\text{R}^a)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S(O)-R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-N}(\text{R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), o $-\text{O-P(=O)(OR}^a)_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

20 El término "éter" se refiere a un radical $-\text{R}^b\text{-O-R}^b$ en el que cada R^b se selecciona independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.

25 El término "halo", "haluro" o, alternativamente, "halógeno", se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Entre los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" se incluyen estructuras de alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi que se sustituyen con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor, tal como, aunque sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. Cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi es tal como se define en la presente memoria y puede sustituirse además opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

30 Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, que presentan uno o más átomos de cadena esquelética seleccionados de un átomo diferente de carbono, p.ej., oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo, y combinaciones de los mismos. Puede proporcionarse un intervalo numérico, p.ej., heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ que se refiere a la longitud total de la cadena, que en el presente ejemplo puede ser de hasta 4 átomos. Por ejemplo, un radical $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ se denomina heteroalquilo " C_4 ", que incluye el centro heteroátomo en la descripción de la longitud de cadena de átomos. La conexión a la estructura de la molécula parental puede ser mediante un heteroátomo o un carbono en la cadena heteroalquilo. Por ejemplo, una fracción heteroalquilo que contiene N se refiere a un grupo en el que por lo menos uno de los átomos esqueléticos es un átomo de nitrógeno. 40 Uno o más heteroátomos en el radical heteroalquilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, en caso de hallarse presentes, también pueden cuaternizarse opcionalmente. Por ejemplo, heteroalquilo incluye además cadenas esqueléticas sustituidas con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno ($-\text{O}-$). Entre los grupos heteroalquilo ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, éteres, tales como metoxietanilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), etoximetanilo ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), (metoximetoxi)etanilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), (metoximetoxi)metanilo ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$) y (metoxietoxi)metanilo ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$) y similares; aminas, tales como $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ y similares. Cada uno de los grupos heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S(O)-R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)-OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), o $-\text{O-P(=O)(OR}^a)_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

55 60 El término "heteroalquil-ariilo" se refiere a un radical $-(\text{heteroalquilo})\text{arilo}$ en el que el heteroalquilo y el arilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroalquilo y el arilo, respectivamente. El "heteroalquil-ariilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante el grupo heteroalquilo.

65 65 El término "heteroalquil-heteroarilo" se refiere a un radical $-(\text{heteroalquilo})\text{heteroarilo}$ en el que el heteroalquilo y el heteroarilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más

sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroalquilo y el heteroarilo, respectivamente. El "heteroalquil-heteroarilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante un átomo del grupo heteroalquilo.

- 5 El término "heteroalquil-heterocicloalquilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)heterocicloalquilo en el que el heteroalquilo y el heterocicloalquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroalquilo y el heterocicloalquilo, respectivamente. El "heteroalquil-heterocicloalquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante un átomo del grupo heteroalquilo.
- 10 El término "heteroalquil-cicloalquilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)cicloalquilo en el que el heteroalquilo y el cicloalquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroalquilo y el cicloalquilo, respectivamente. El "heteroalquil-cicloalquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante un átomo del grupo heteroalquilo.
- 15 El término "heteroarilo", o alternativamente, "heteroaromático", se refiere a un radical de un sistema de anillos aromático monocíclico o policíclico (p.ej., bicíclico o tricíclico) de 5 a 18 elementos (p.ej., que presenta 6 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que presentan átomos de carbono anular y 1 a 6 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 18 elementos"). Entre los sistemas de anillos policíclicos heteroarilo pueden incluirse uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. En donde aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "5 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p.ej., "5 a 18 átomos anulares" significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 5 átomos anulares, 6 átomos anulares, 7 átomos anulares, 8 átomos anulares, 9 átomos anulares, 10 átomos anulares, etc., y hasta 18 átomos de carbono, inclusive. En una realización, los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan mediante la adición de "-ídeno" al nombre del radical univalente correspondiente, p.ej., un grupo piridilo con dos puntos de unión se denomina piridilideno.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Por ejemplo, una fracción "heteroatomática" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que por lo menos uno de los átomos esqueléticos es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos en el radical heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, en caso de hallarse presentes, también pueden cuaternizarse opcionalmente. El término heteroarilo incluye además sistemas anulares sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O-) de nitrógeno, tal como N-óxidos de piridinilo. El heteroarilo se une a la estructura de la molécula parental mediante cualquier átomo del anillo o anillos.
- El término "heteroarilo" incluye además sistemas anulares en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión a la estructura de la molécula parental se encuentra en el anillo arilo o en el anillo heteroarilo, o en el que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclico, en los que el punto de unión a la estructura de la molécula parental se encuentra en el anillo heteroarilo. En grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (p.ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión a la estructura de la molécula parental puede encontrarse en cualquier anillo portador de un heteroátomo (p.ej., indolilo) o en el anillo que no contiene un heteroátomo (p.ej., 5-indolilo). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5 a 10 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 8 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5 a 8 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heteroarilo de 5 a 6 elementos"). En algunas realizaciones, un heteroarilo de 5 a 6 elementos presenta 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, un heteroarilo de 5 a 6 elementos presenta 1 a 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, un heteroarilo de 5 a 6 elementos presenta 1 heteroátomo anular seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.
- Entre los ejemplos de heteroarilos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzoaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno [2,3 -d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-

hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo).

A menos que se indique lo contrario en la especificación, una fracción heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), o -O-P(=O)(OR^a)₂, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbociclicolalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

El término "heteroaril-alquilo" se refiere a un radical -(heteroaril)alquilo en el que el heteroarilo y el alquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroarilo y el alquilo, respectivamente. El "heteroaril-alquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante un átomo del grupo heteroarilo.

El término "heteroaril-heterocicloalquilo" se refiere a un radical -(heteroaril)heterocicloalquilo en el que el heteroarilo y el heterocicloalquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroarilo y el heterocicloalquilo, respectivamente. El "heteroaril-heterocicloalquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante un átomo del grupo heteroarilo.

El término "heteroalquil-cicloalquilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)cicloalquilo en el que el heteroalquilo y el cicloalquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heteroalquilo y el cicloalquilo, respectivamente. El "heteroaril-cicloalquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante un átomo del grupo heteroarilo.

Cada uno de los términos "heterociclico", "heterocicloalquilo" o "heterocarbociclico" se refiere a cualquier fracción monocíclico o policíclico radical no aromático de 3 a 18 elementos que comprende por lo menos un heteroátomo anular seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Un grupo heterociclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que los sistemas de anillos policíclicos pueden ser un sistema de anillos fusionados, puenteados o espiro. Entre los sistemas de anillos policíclicos heterociclico pueden incluirse uno o más heteroátomos en uno o más anillos. Un grupo heterociclico puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos de heterocicloalquilo parcialmente insaturados pueden denominarse "heterocicloalquenilo" en el caso de que el heterociclico contenga por lo menos un doble enlace, o "heterocicloalquinilo" en el caso de que el heterociclico contenga por lo menos un triple enlace. En donde aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "5 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p.ej., "5 a 18 átomos anulares" significa que el grupo heterociclico puede consistir en 5 átomos anulares, 6 átomos anulares, 7 átomos anulares, 8 átomos anulares, 9 átomos anulares, 10 átomos anulares, etc., y hasta 18 átomos de carbono, inclusive. En una realización, los radicales bivalentes derivados de radicales heterociclico univalentes cuyos nombres terminan en "ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se denominan mediante la adición de "-ido" al nombre del radical univalente correspondiente, p.ej., un grupo piridilo con dos puntos de unión se denomina piperidilideno.

Una fracción heterociclico que contiene N se refiere a un grupo no aromático en el que por lo menos uno de los átomos anulares un átomo de nitrógeno. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heterociclico pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, en caso de hallarse presentes, pueden cuaternizarse opcionalmente. El término heterociclico incluye además sistemas anulares sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O-) de nitrógeno, tales como N-óxidos de piperidinilo. El heterociclico se une a la estructura de la molécula parental mediante cualquier átomo del anillo o anillos.

El término "heterociclico" incluye además sistemas anulares en los que el anillo heterociclico, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclico en los que el punto de unión en el anillo carbociclico o heterociclico o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclico, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión a la estructura de la molécula parental se

encuentra en el anillo heterociclico. En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 10 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heterociclico de 3 a 8 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 8 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heterociclico de 5 a 8 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 6 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre ("heterociclico de 5 a 6 elementos"). En algunas realizaciones, un heterociclico de 5 a 6 elementos presenta 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, un heterociclico de 5 a 6 elementos presenta 1 a 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, un heterociclico de 5 a 6 elementos presenta 1 heteroátomo anular seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Entre los grupos heterociclico de 3 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aziridinilo, oxiranilo y tiorenilo. Entre los grupos heterociclico de 4 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Entre los grupos heterociclico de 5 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiifenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrol-2,5-diona. Entre los grupos heterociclico de 5 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dioxolanilo, oxatiolanilo y ditiolanilo. Entre los grupos heterociclico de 5 elementos ejemplares que contienen tres heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Entre los grupos heterociclico de 6 elementos ejemplares que contienen 1 heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Entre los grupos heterociclico de 6 elementos ejemplares que contienen 2 heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo y triazinanilo. Entre los grupos heterociclico de 7 elementos ejemplares que contienen 1 heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Entre los grupos heterociclico de 8 elementos ejemplares que contienen 1 heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Entre los grupos de heterociclico bicíclicos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftridinilo, octahidropirrolo[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, y similares.

A menos que se indique lo contrario en la especificación, una fracción heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes entre los que se incluyen, independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, arilitio, tiocarbonilo, nitrógeno, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)-R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{OC(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(O)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C(NR}^a\text{)N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S(O)R}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)OR}^a$ (en el que t es 1 o 2), $-\text{S(O)N}(\text{R}^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), o $-\text{O-P(=O)(OR}^a)_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbociclolalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria.

El término "heterociclicl-alquilo" se refiere a un radical -(heterociclico)alquilo en el que el heterociclico y el alquilo son tal como se da a conocer en la presente memoria y que se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para el heterociclico y el alquilo, respectivamente. El "heterociclicl-alquilo" se une a la estructura de la molécula parental mediante cualquier átomo del grupo heterociclico. Los términos "heterociclicl-alquenilo" y "heterociclicl-alquinilo" siguen análogamente la descripción anterior de "heterociclicl-alquilo", en la que el término "alquilo" se sustituye por "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente, y "alquenilo" o "alquinilo" son tal como se indica en la presente memoria.

El término "imino" se refiere al radical $-\text{C(=N-R}^b\text{)-R}^b$ en el que cada R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.

El término "fracción" se refiere a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Las fracciones químicas con frecuencia son entidades químicas reconocidas que están incluidas o colgadas de una molécula.

5 El término "nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

El término "oxa" se refiere a un radical $-O-$.

10 El término "oxo" se refiere a un radical $=O$.

15 El término "fosfato" se refiere a un radical $-O-P(=O)(OR^b)_2$ en el que cada R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria. En algunas realizaciones, en el caso de que R^a sea hidrógeno y según el pH, el hidrógeno puede sustituirse por un contraión apropiadamente cargado.

20 El término "fosfonato" se refiere a un radical $-O-P(=O)(R^b)(OR^b)$ en el que cada R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria. En algunas realizaciones, en el caso de que R^a sea hidrógeno y según el pH, el hidrógeno puede sustituirse por un contraión apropiadamente cargado.

25 El término "fosfinato" se refiere a un radical $-P(=O)(R^b)(OR^b)$ en el que cada R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria. En algunas realizaciones, en el caso de que R^a sea hidrógeno y según el pH, el hidrógeno puede sustituirse por un contraión apropiadamente cargado.

30 35 Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que se escindirá, bajo las condiciones de reacción, respecto del material de partida, estimulando de esta manera la reacción en un sitio especificado. Entre los ejemplos no limitativos adecuados de dichos grupos, a menos que se especifique lo contrario, se incluyen átomos de halógeno, y grupos mesiloxi, p-nitorbencensulfoniloxi, trifluorometiloxi y tosiloxi.

40 45 La expresión "grupo protector" presenta el significado convencionalmente asociado con la misma en la síntesis orgánica, p.ej., un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional, de manera que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido y de esta manera el grupo puede eliminarse fácilmente después de completar la reacción selectiva. Se da a conocer una diversidad de grupos protectores en, por ejemplo, T.H. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, New York (2006). Por ejemplo, una forma protegida con hidroxi es en la que por lo menos uno de los grupos hidroxi presentes en un compuesto se encuentra protegido con un grupo protector de hidroxi. Análogamente, las aminas y otros grupos reactivos pueden protegerse de manera similar.

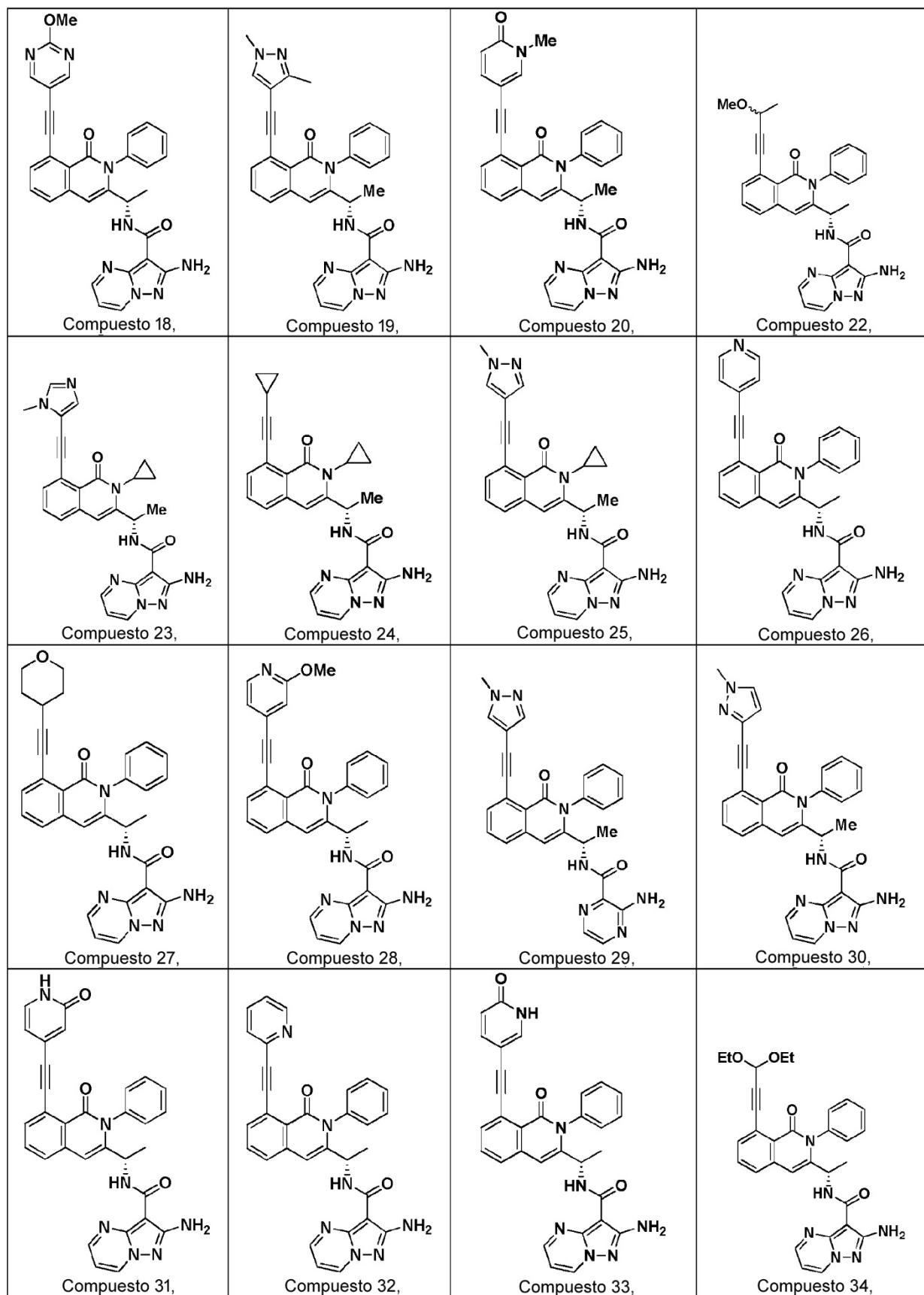
50 55 En general, los términos "sustituido" o "sustitución" significan que por lo menos un hidrógeno presente en un átomo del grupo (p.ej., un átomo de carbono o de nitrógeno) se sustituye por un sustituyente permisible, p.ej., un sustituyente que con la sustitución por hidrógeno resulta en un compuesto estable, p.ej., un compuesto que no experimenta transformación espontáneamente, tal como mediante reorganización, ciclización, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" presenta un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo y, en el caso de que más de una posición en cualquier estructura dada se encuentre sustituido, el sustituyente es el mismo o es diferente en cada posición. Entre los sustituyentes pueden incluirse uno o más grupos seleccionados individual e independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonamido, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)R^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)OR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)N(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), y $-O-P(=O)(OR^a)_2$, en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclico, carbociclolalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada una de dichas fracciones puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Por ejemplo, un sustituyente cicloalquilo puede presentar un haluro sustituido en uno o más carbonos anulares, y similares. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes

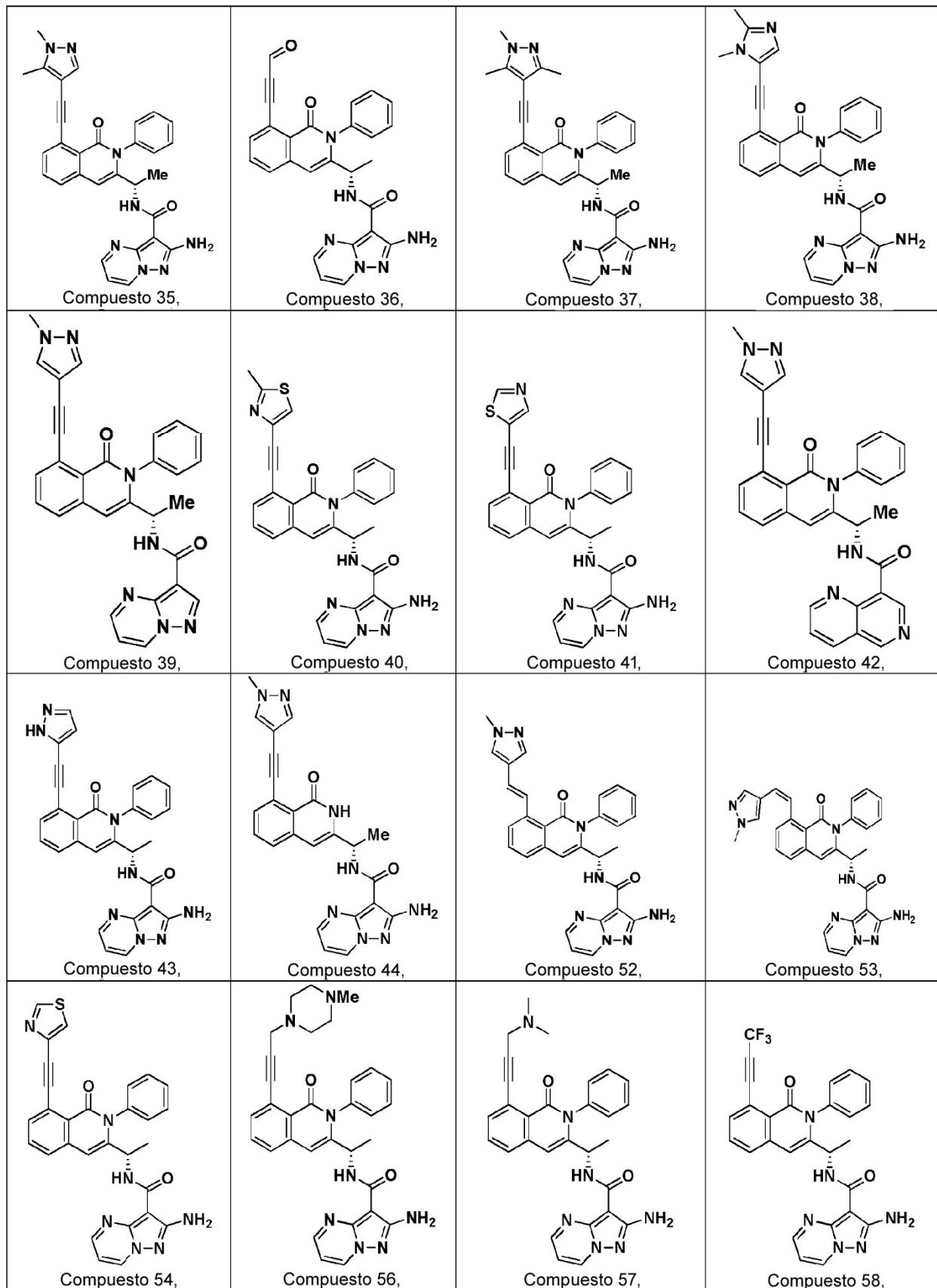
anteriormente indicados son conocidos por el experto en la materia y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts, anteriormente.

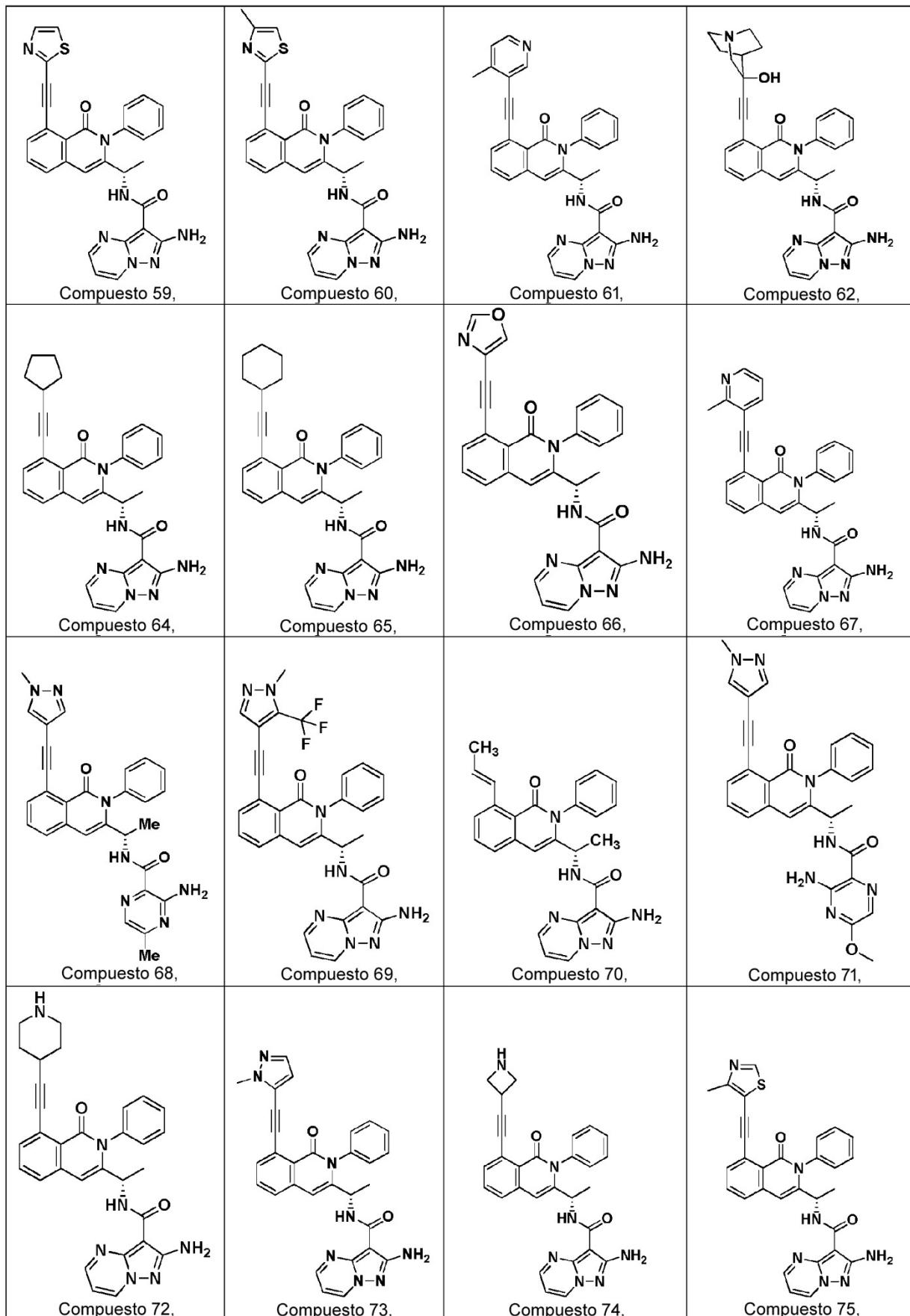
- 5 El término "silió" se refiere a un radical $-Si(R^b)_3$ en el que cada R^b se selecciona independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.
- 10 Cada uno de los términos "sulfanilo", "sulfuro" y "tio" se refiere a un radical $-S-R^b$ en el que R^b se selecciona independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria. Por ejemplo, un "alquiltio" se refiere al radical $-alquil-S-$ y "ariltio" se refiere al radical "ari-S-", cada uno de los cuales está unido al grupo de la molécula parental mediante el átomo de S. Cada uno de los términos "sulfuro", "tiol", "mercapto" y "mercaptán" también puede referirse al grupo $-R^bSH$.
- 15 El término "sulfinilo" o "sulfóxido" se refiere a un radical $-S(O)-R^b$ en el que para "sulfinilo", R^b es H, y para "sulfóxido", R^b se selecciona independientemente de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.
- 20 25 El término "sulfonilo" o "sulfona" se refiere a un radical $-S(O_2)-R^b$ en el que R^b se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.
- 30 35 40 El término "sulfonamidilo" o "sulfonamido" se refiere a los radicales siguientes: $-S(=O)_2-N(R^b)_2$, $-N(R^b)-S(=O)_2-R^b$, $-S(=O)_2-N(R^b)-$, o $-N(R^b)-S(=O)_2-$, en el que cada R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, cada una de cuyas fracciones puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria. Los grupos R^b en $-S(=O)_2-N(R^b)_2$ o $-N(R^b)-S(=O)_2-R^b$ pueden considerarse junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos formando un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 o 8 elementos. En algunas realizaciones, el término designa un sulfonamido C_1-C_4 , en el que cada R^b en el sulfonamido contiene 1 carbono, 2 carbonos, 3 carbonos o 4 carbonos en total.
- 45 50 El término "sulfoxilo" se refiere a un radical $-S(=O)_2OH$.
- 55 60 El término "sulfonato" se refiere a un radical $-S(=O)_2-OR^b$ en el que R^b se selecciona de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, en el que cada fracción puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.
- 65 El término "tiocarbonilo" se refiere a un radical $-(C=S)-$.
- El término "urea" se refiere a un radical $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)_2$ o $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)-$, en el que cada R^b se seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido mediante un carbono de cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido mediante un carbono anular), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido mediante un carbono anular) y heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario en la especificación, cada una de cuyas fracciones puede sí misma sustituirse opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.
- En donde se especifican grupos sustituyentes mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, comprenden igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, p.ej., $-CH_2O-$ es equivalente a $-OCH_2-$.
- Compuestos
- En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporciona una mezcla de compuestos de fórmula (I) o

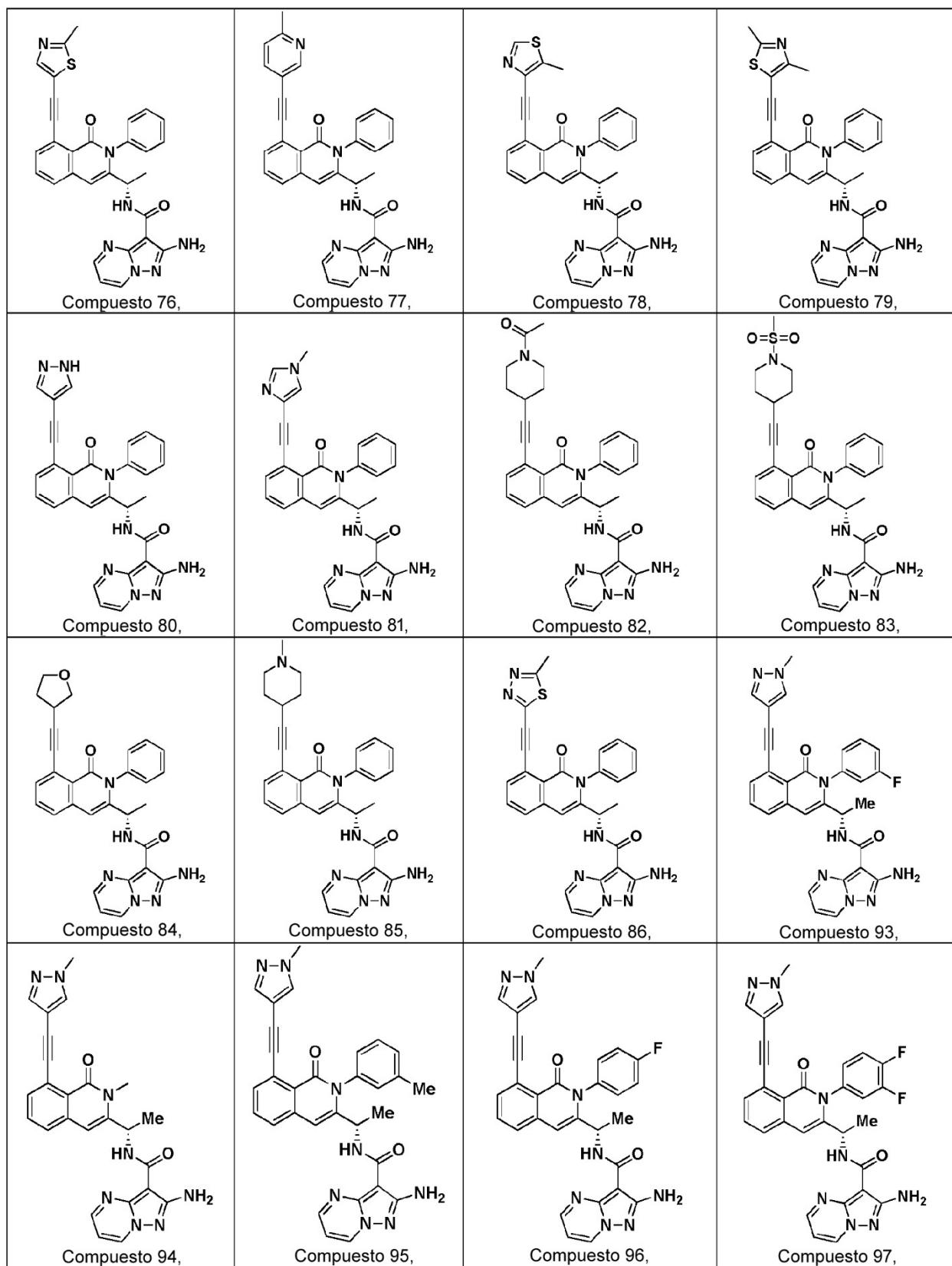
- (A), en la que los compuestos individuales de la mezcla existen predominantemente en una configuración isomérica (S) o (R). Por ejemplo, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (S), de aproximadamente 55%, de aproximadamente 60%, de aproximadamente 65%, de aproximadamente 70%, de aproximadamente 75%, de aproximadamente 80%, de aproximadamente 85%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 95%, de aproximadamente 96%, de aproximadamente 97%, o de aproximadamente 99% o de aproximadamente 99,5% o superior. En otras realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (S) de aproximadamente 55% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 95% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 96% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 97% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 98% a aproximadamente 99,5%, o de aproximadamente 99% a aproximadamente 99,5%, o superior.
- En otras realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (R), de aproximadamente 55%, de aproximadamente 60%, de aproximadamente 65%, de aproximadamente 70%, de aproximadamente 75%, de aproximadamente 80%, de aproximadamente 85%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 95%, de aproximadamente 96%, de aproximadamente 97%, o de aproximadamente 99% o de aproximadamente 99,5% o superior. En algunas otras realizaciones, la mezcla de compuestos presenta un exceso de enantiómero (R) de aproximadamente 55% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 95% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 96% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 97% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 98% a aproximadamente 99,5%, o de aproximadamente 99% a aproximadamente 99,5%, o superior.
- En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o (A) se encuentra en una configuración estereoquímica (S).
- En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o (A) es un enantiómero S que presenta una pureza enantiomérica superior a 75%.
- En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o (A) es un compuesto en la Tabla 3, Tabla 4, Tabla 11 o Tabla 12, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o (A) es un compuesto en la Tabla 3 o Tabla 4, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o (A) es un compuesto en la Tabla 11, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o (A) es un compuesto en la Tabla 12, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla 3









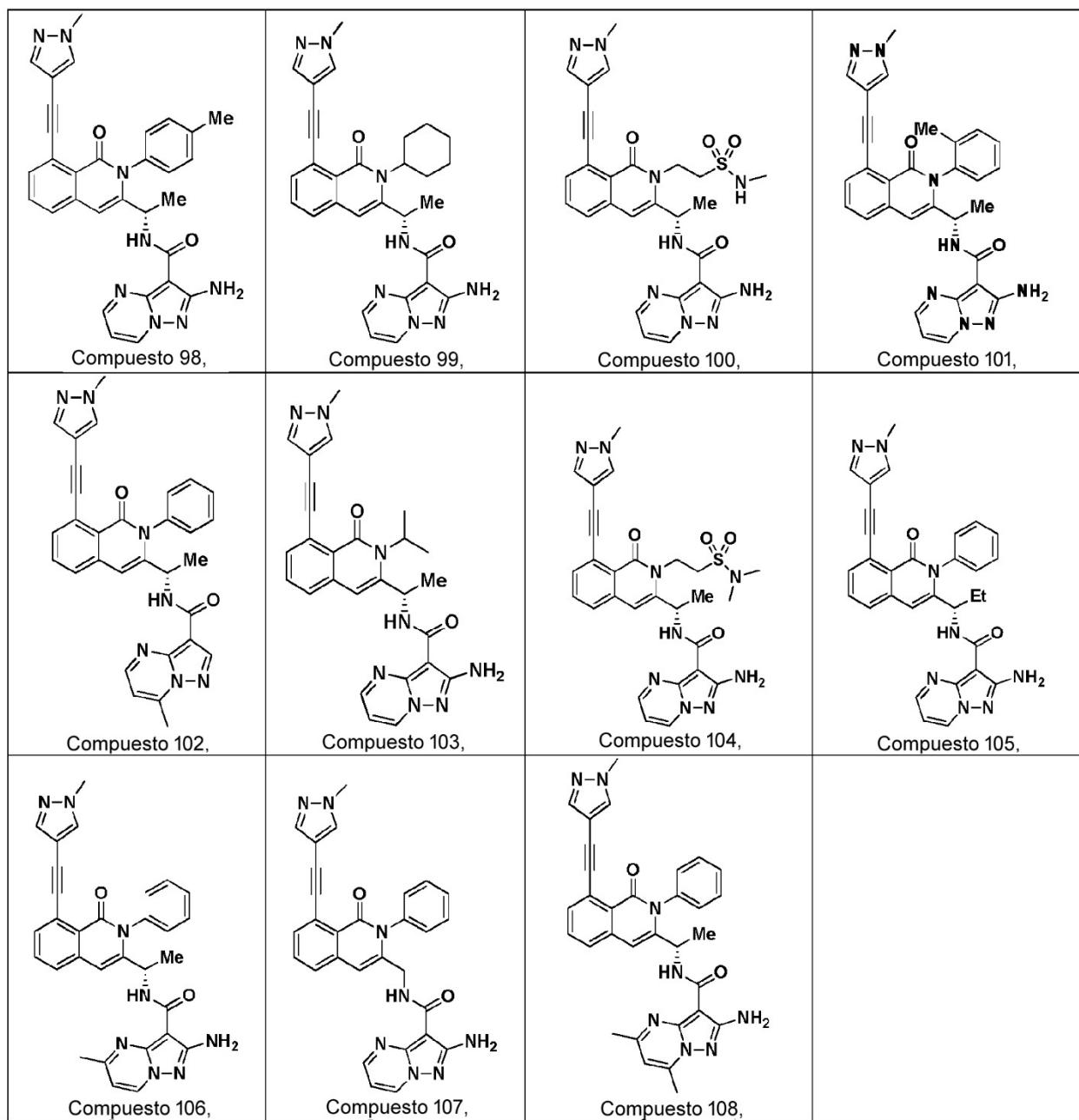
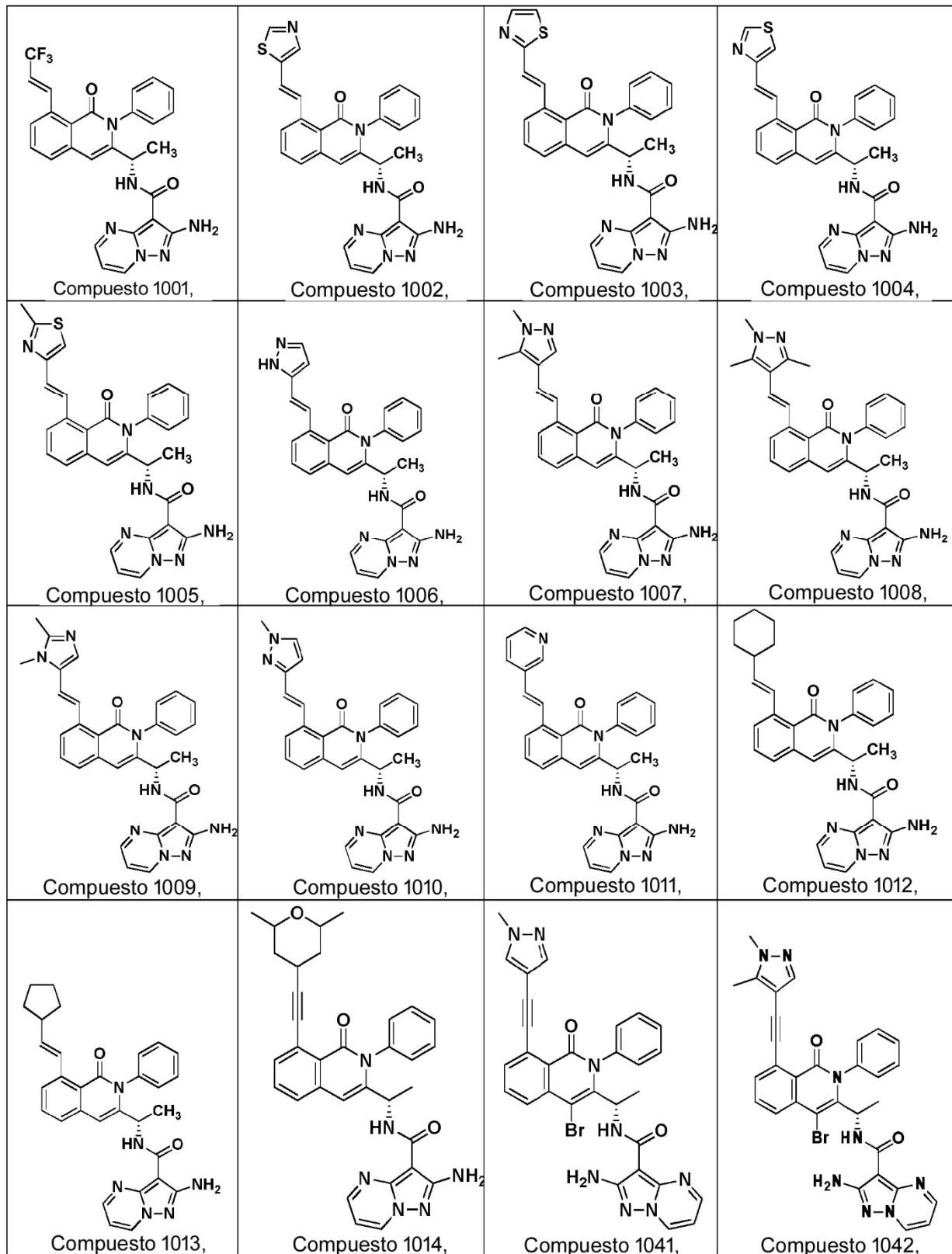
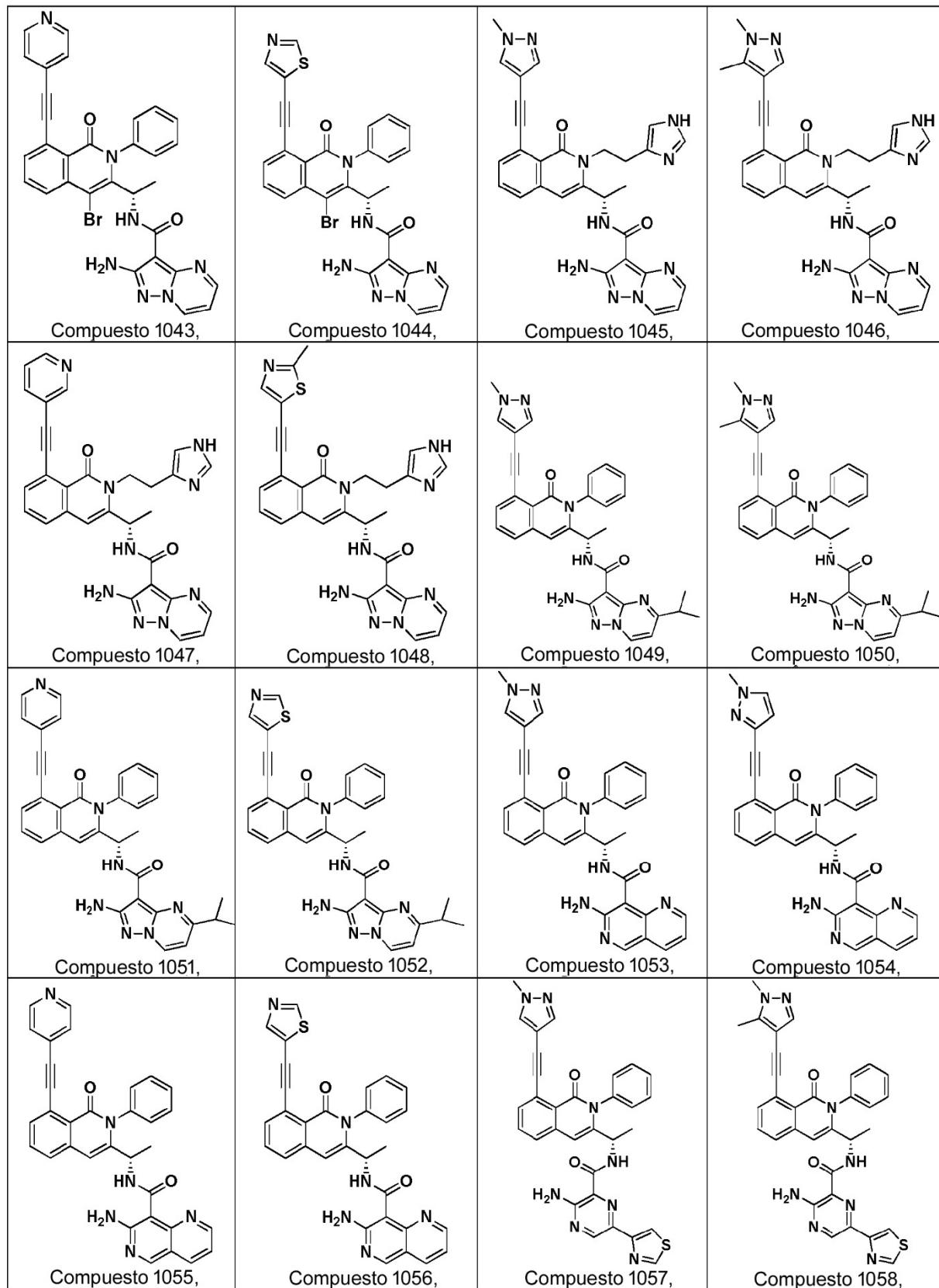
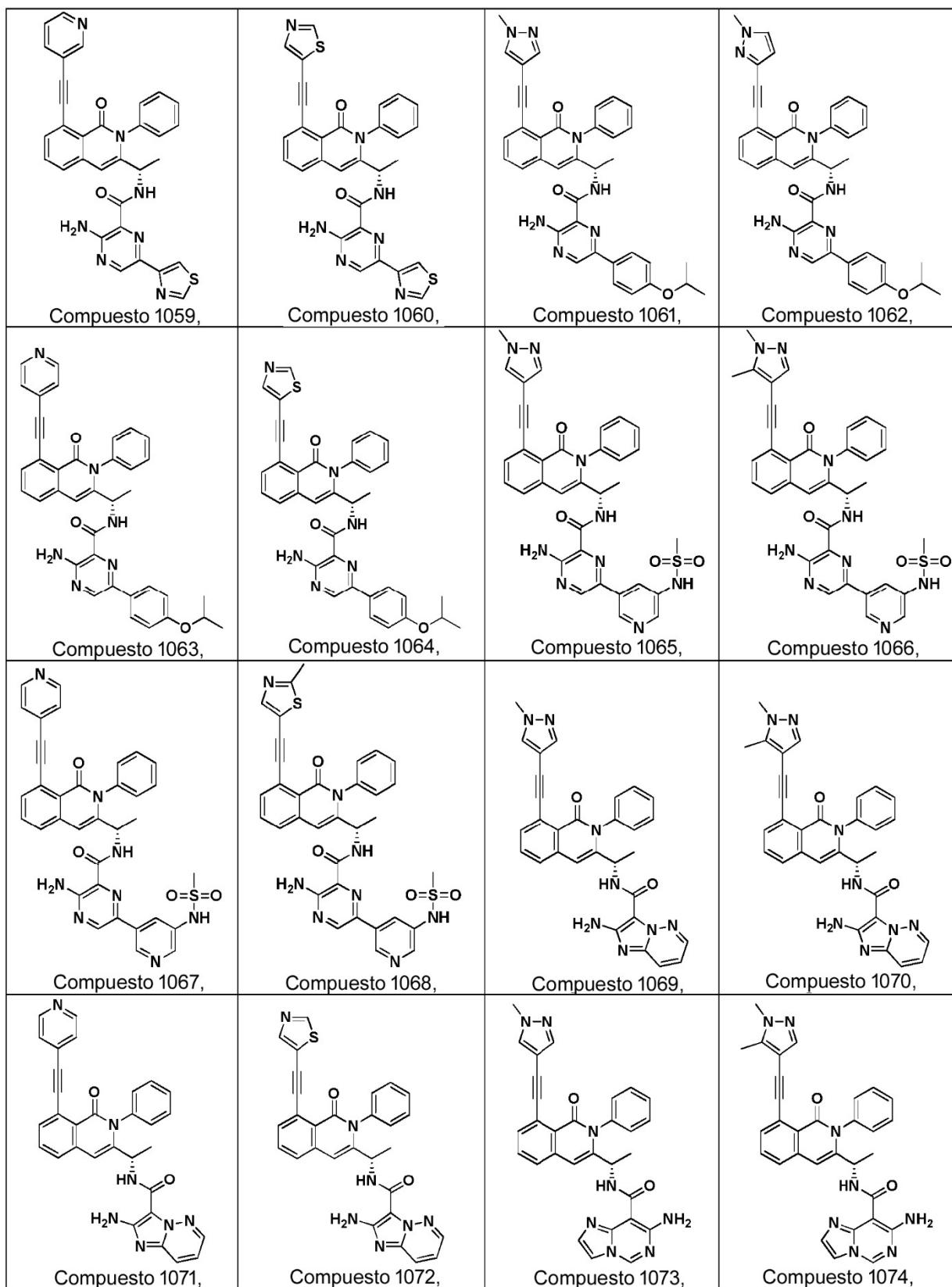
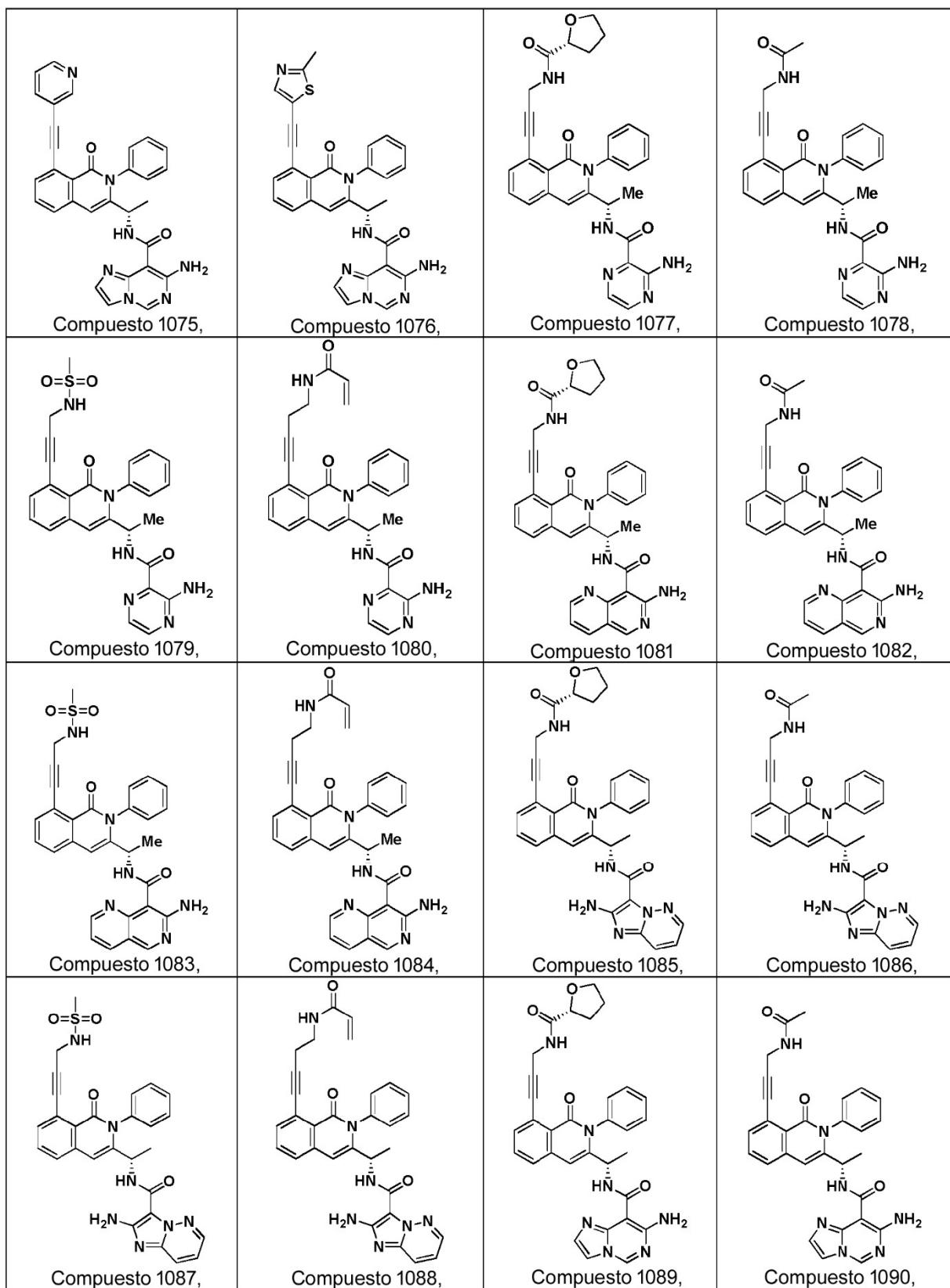


Tabla 4









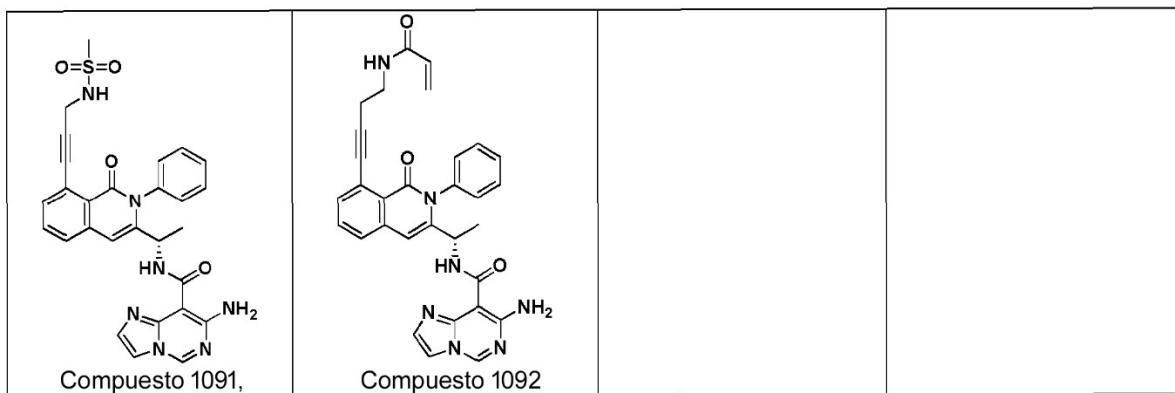
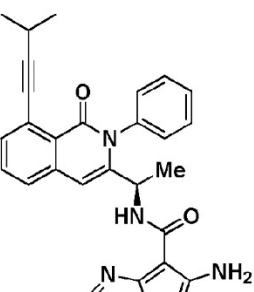
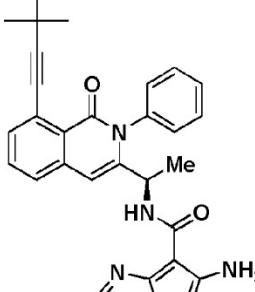
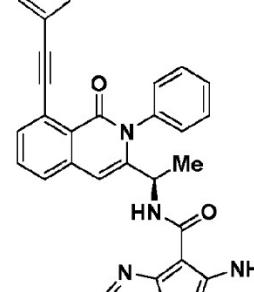
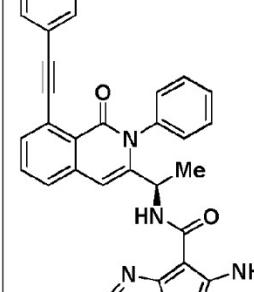
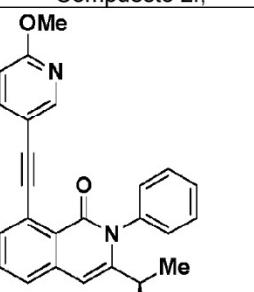
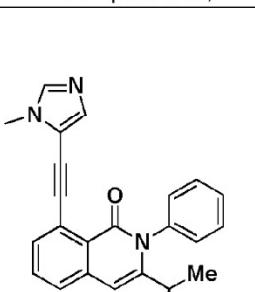
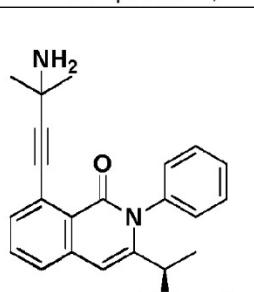
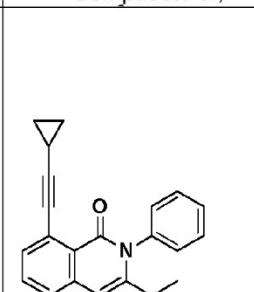
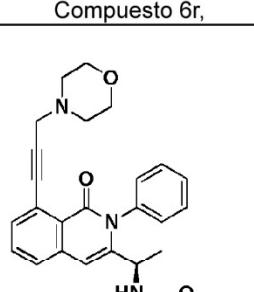
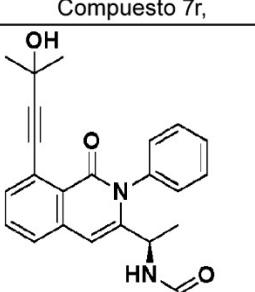
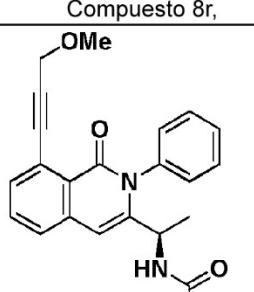
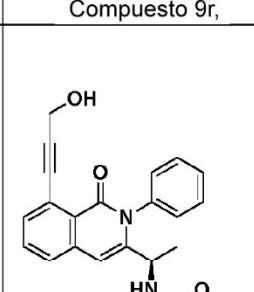
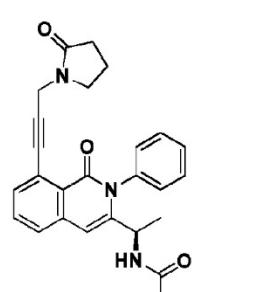
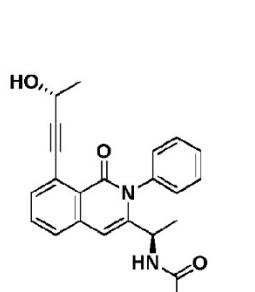
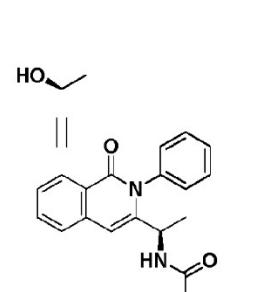
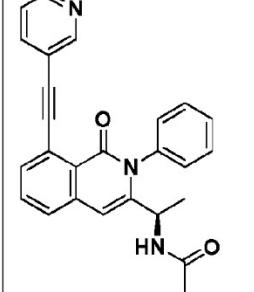
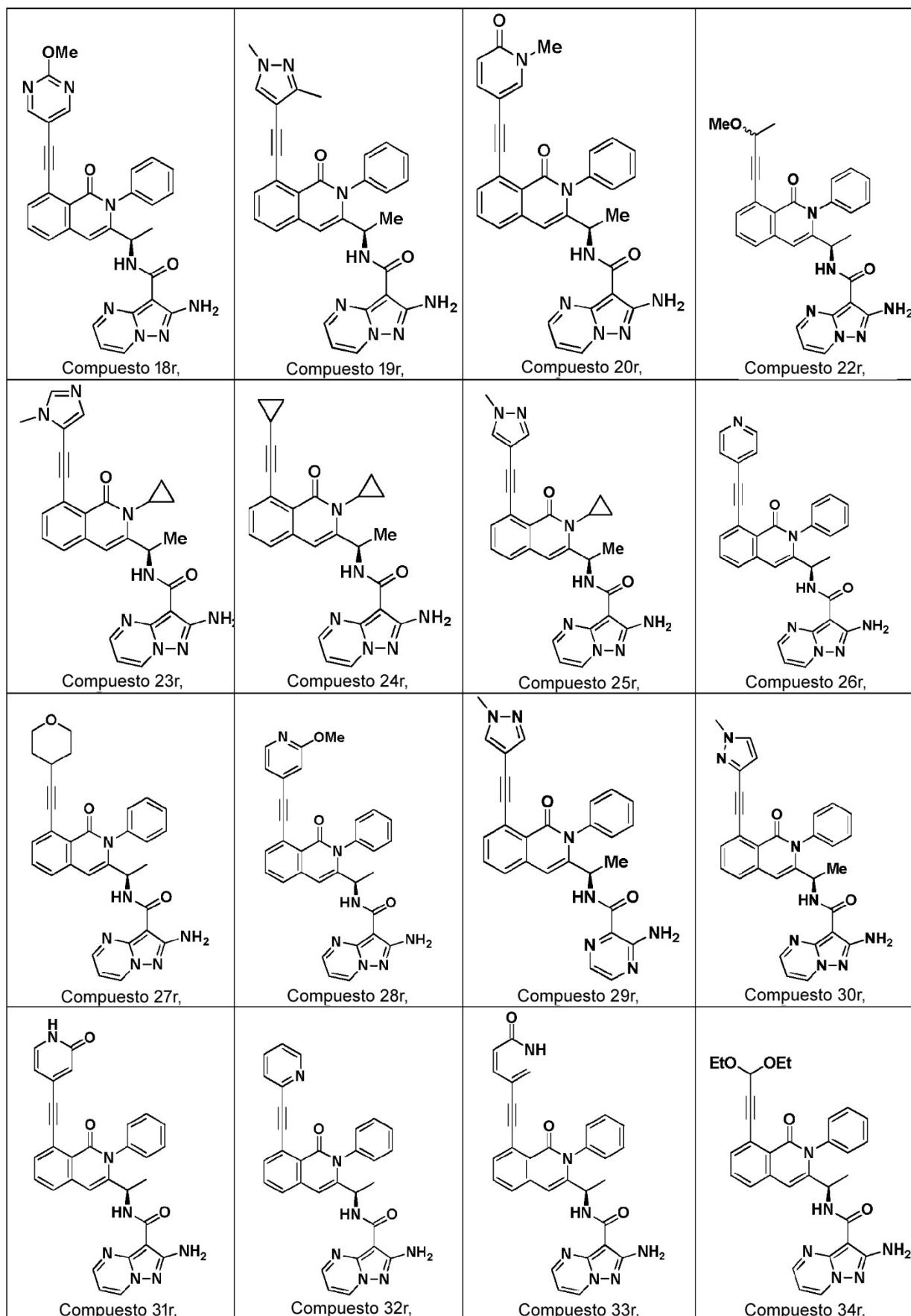
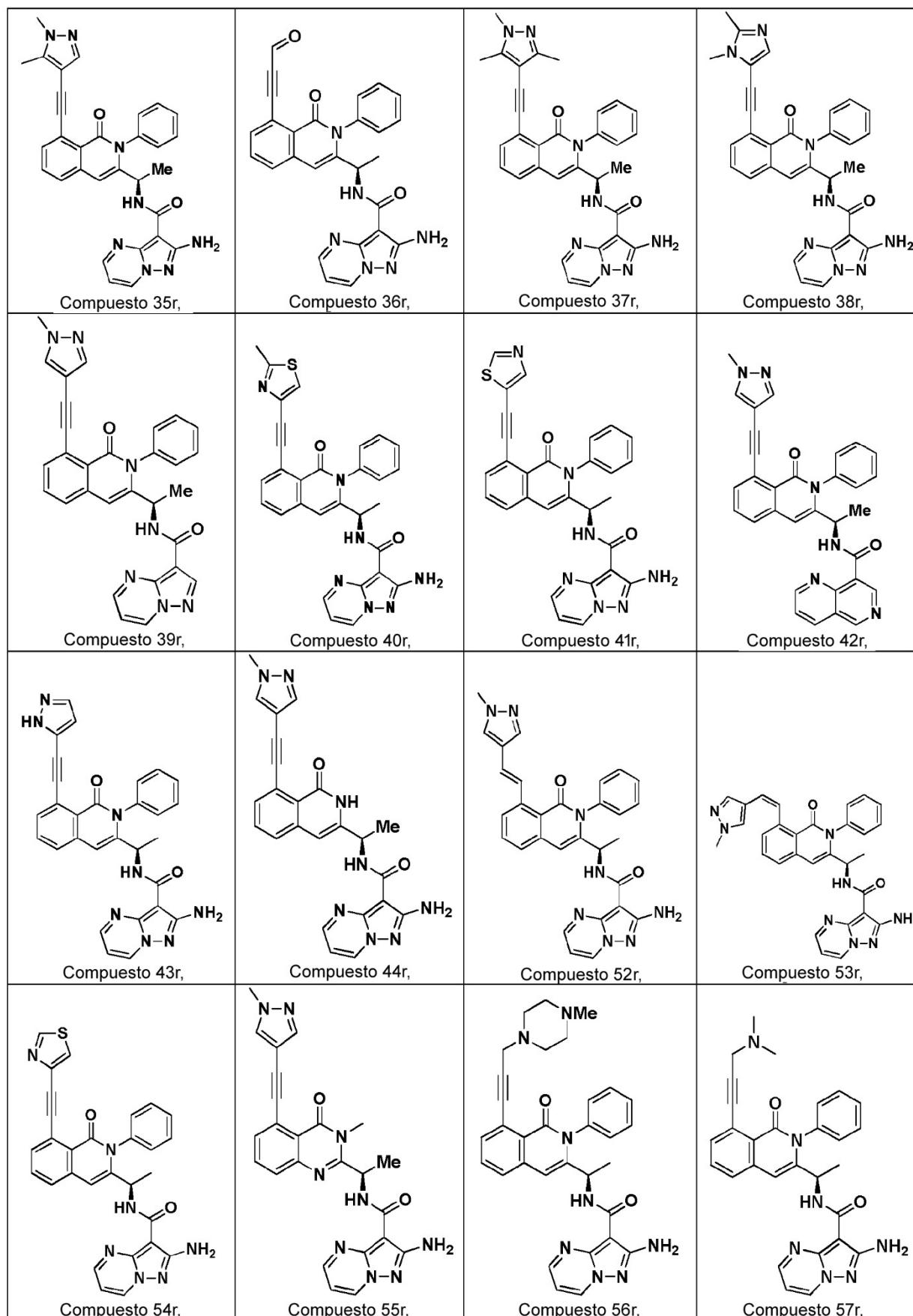
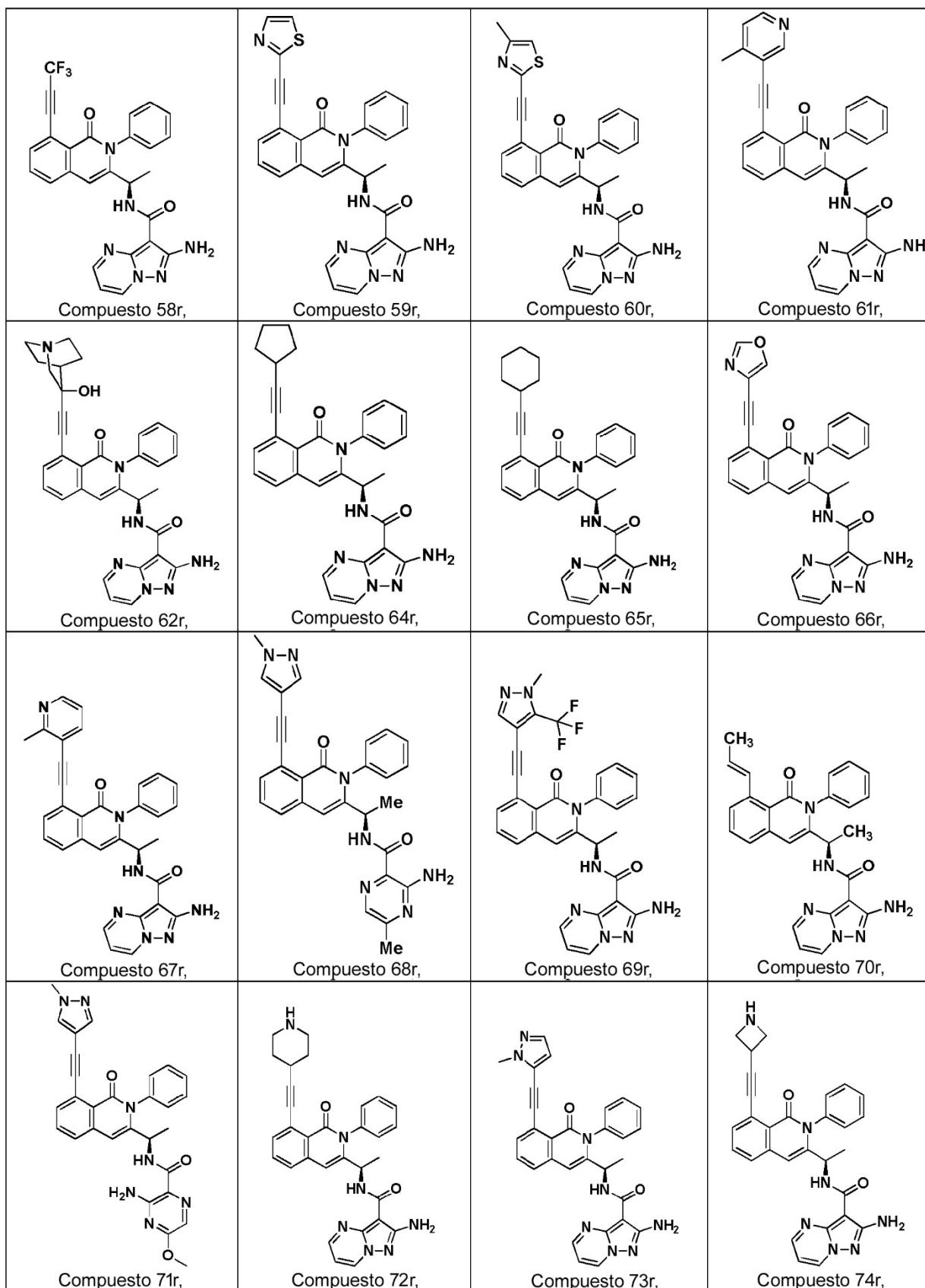


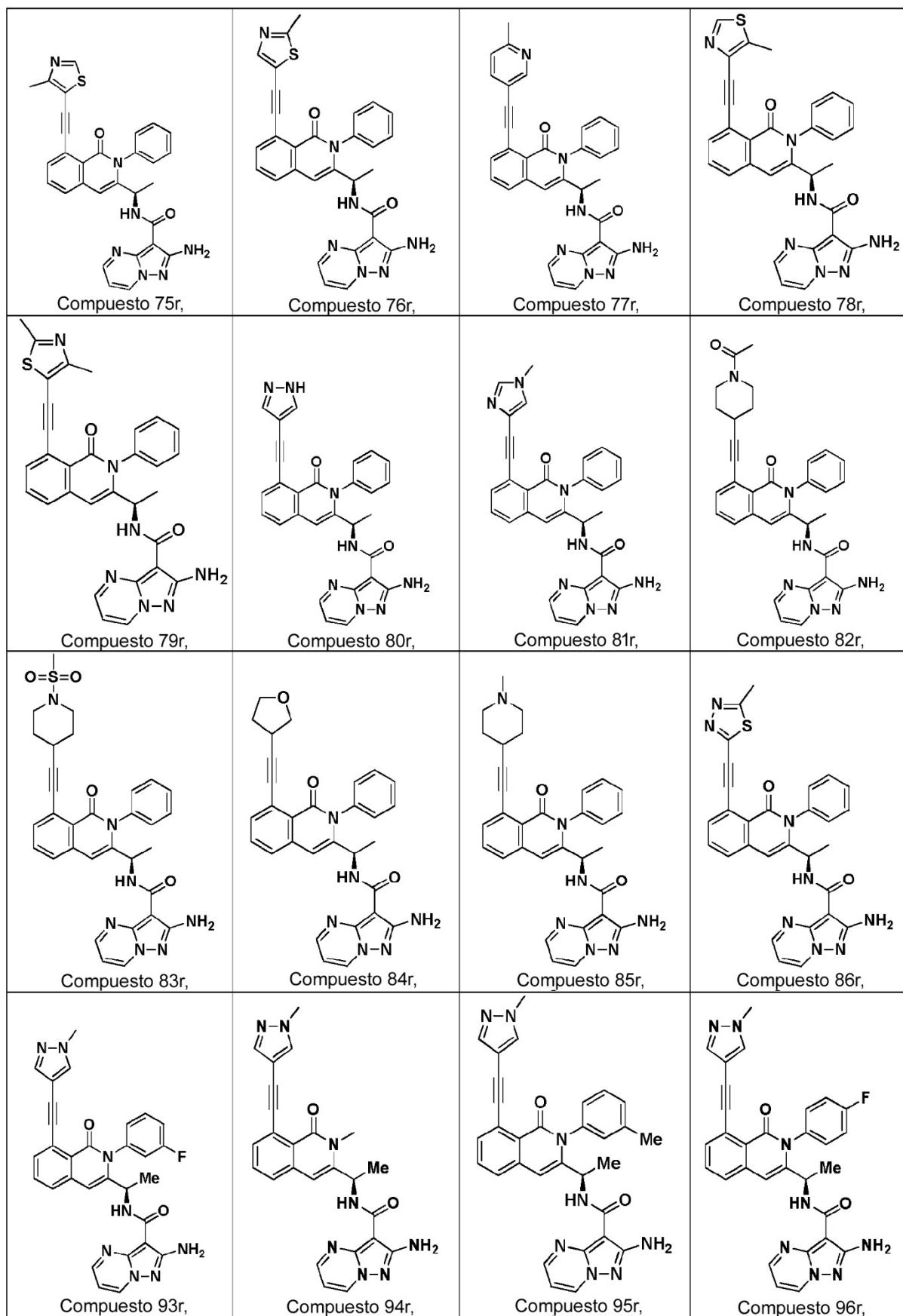
Tabla 11









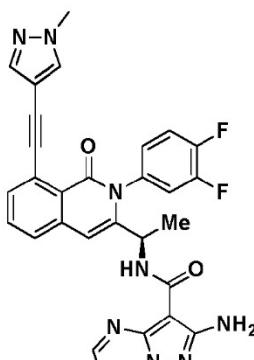
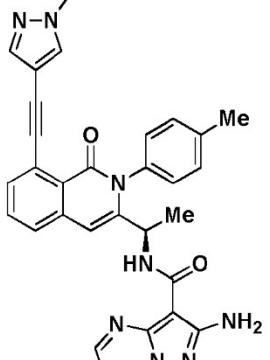
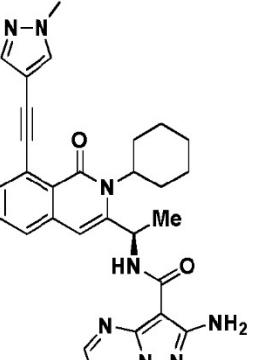
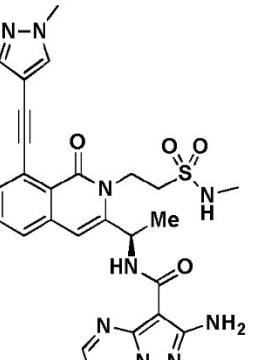
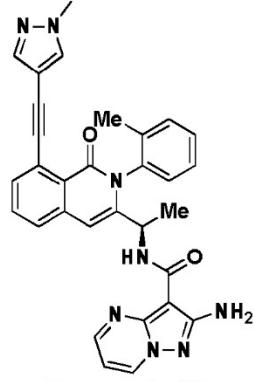
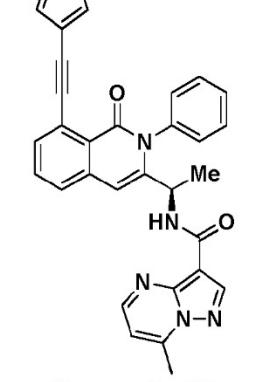
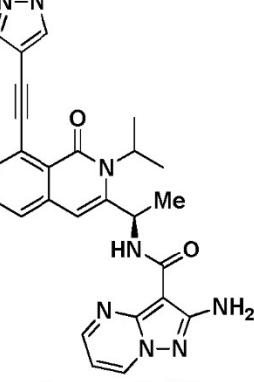
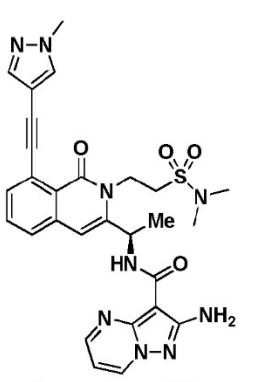
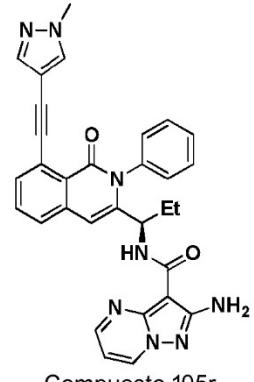
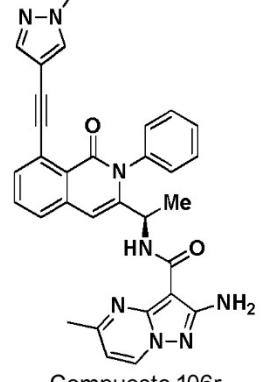
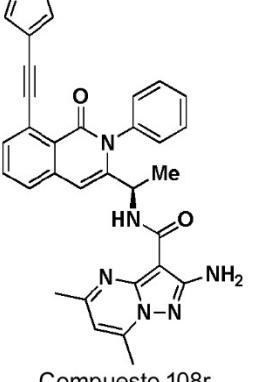
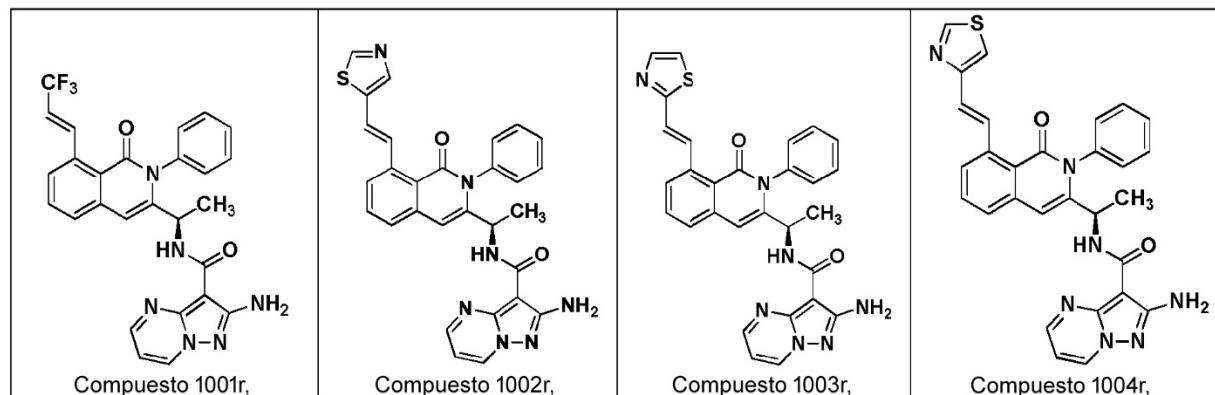
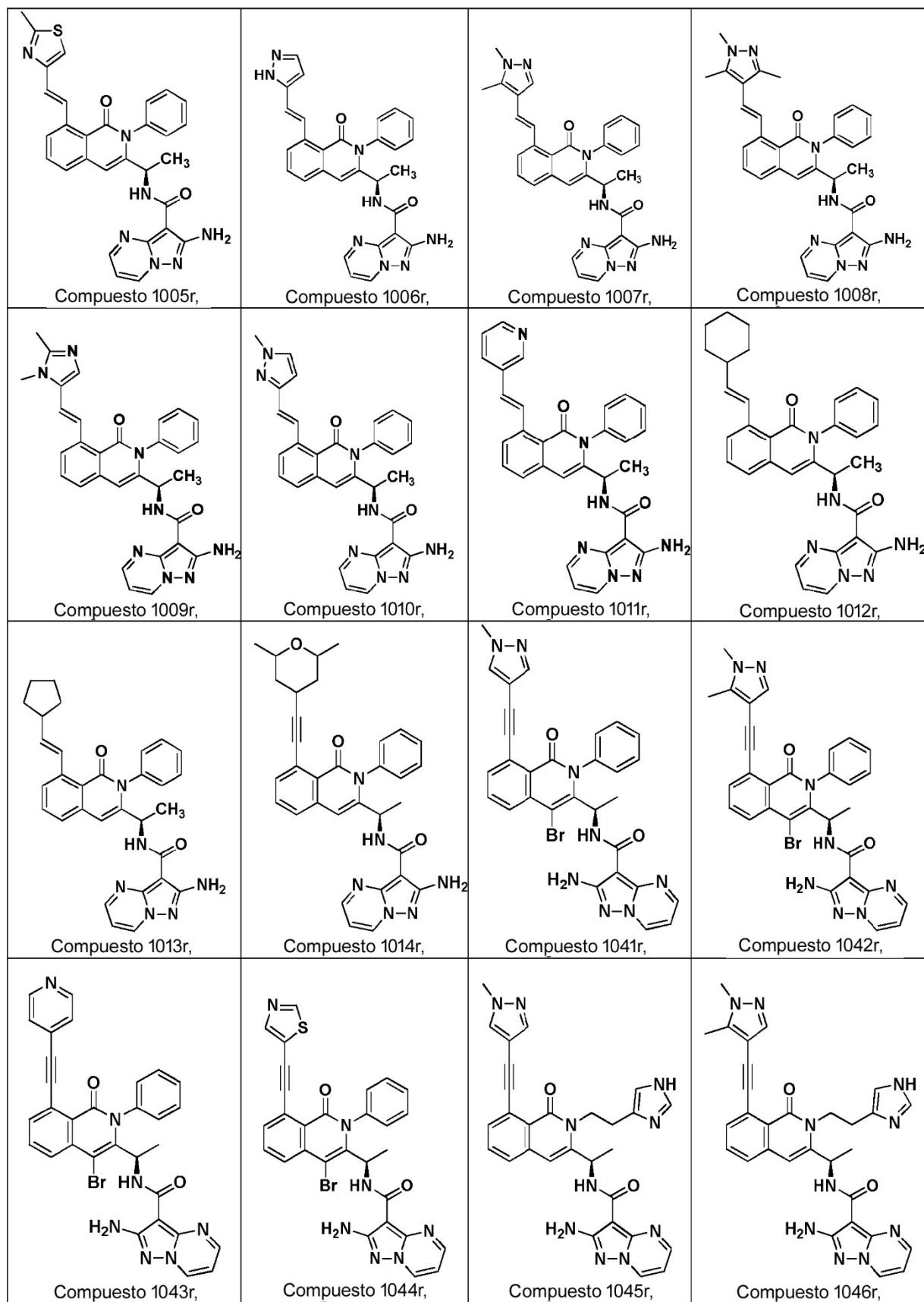
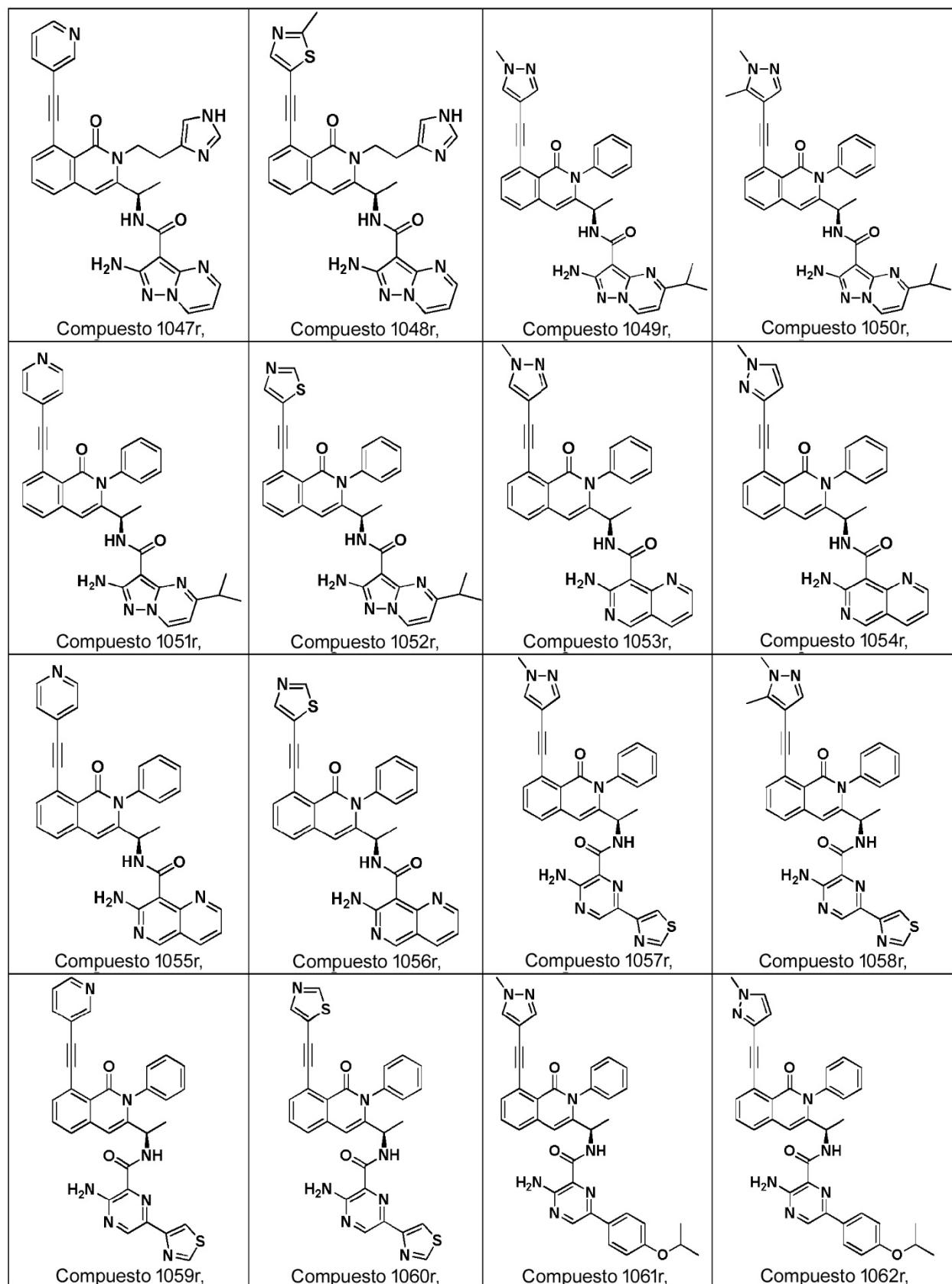
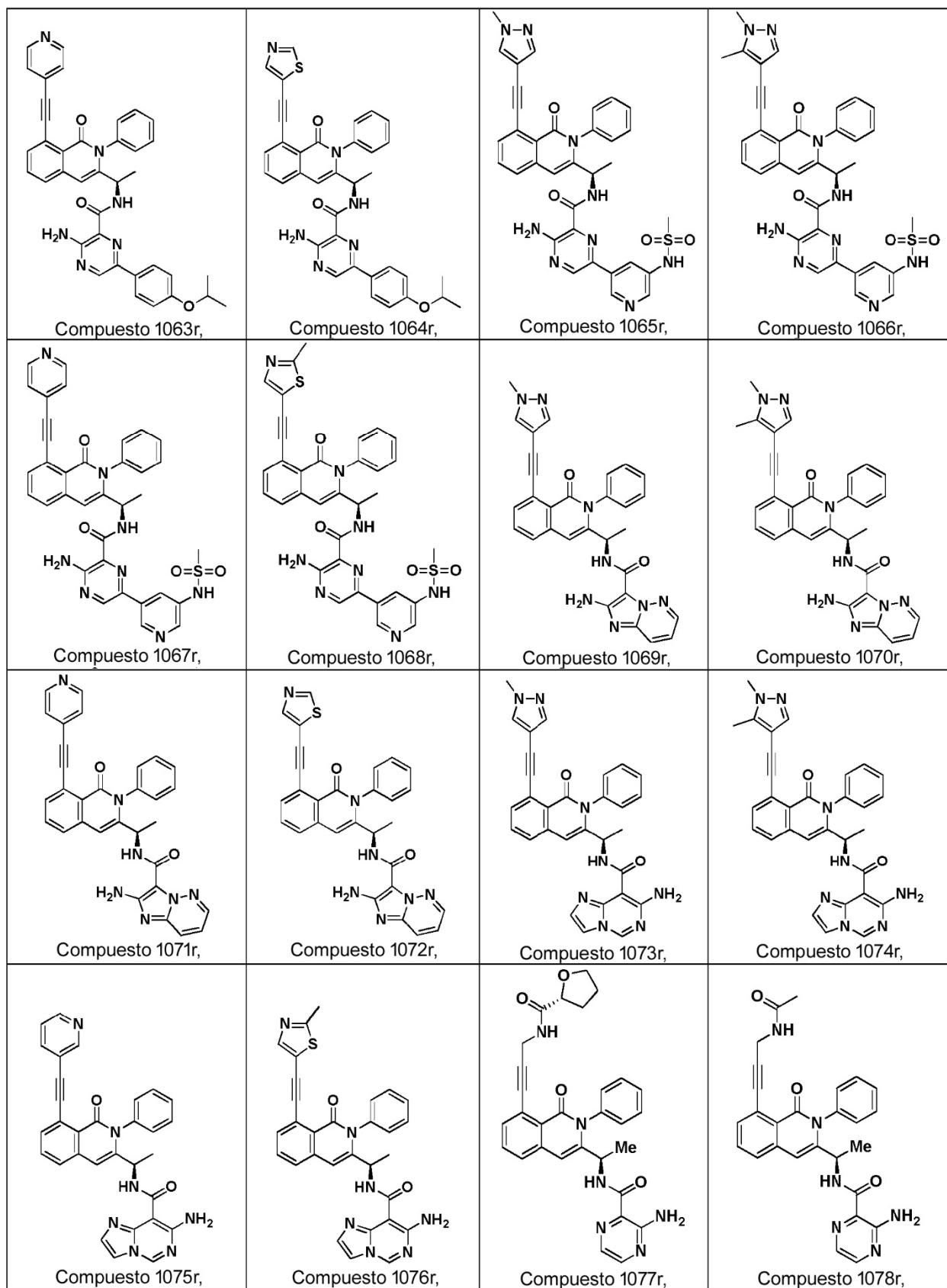
			
Compuesto 97r,	Compuesto 98r,	Compuesto 99r,	Compuesto 100r,
			
Compuesto 101r,	Compuesto 102r,	Compuesto 103r,	Compuesto 104r,
			
Compuesto 105r,	Compuesto 106r,	Compuesto 108r,	

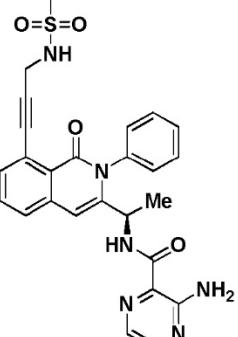
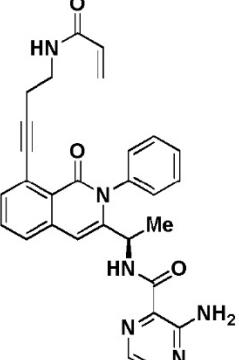
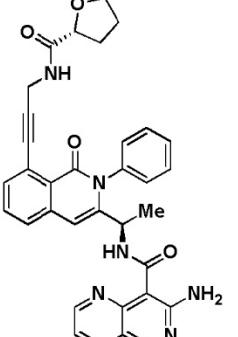
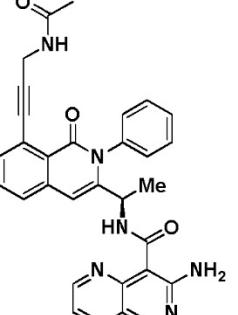
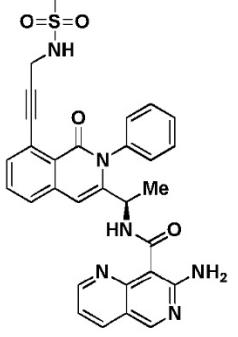
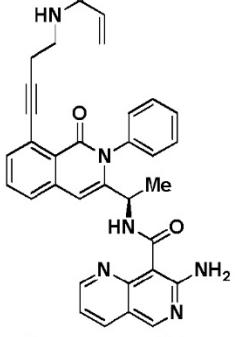
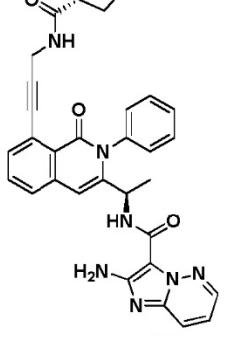
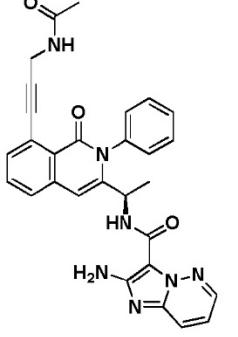
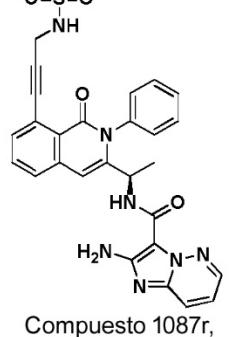
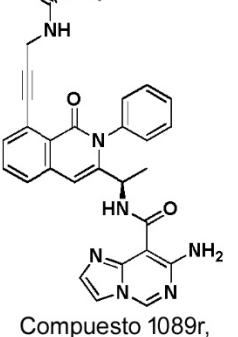
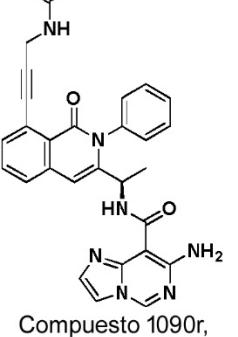
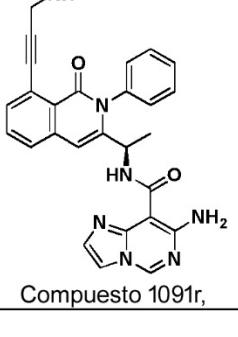
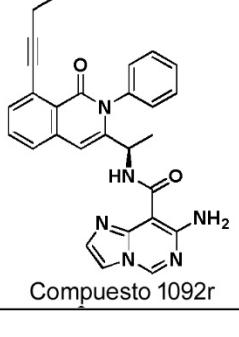
Tabla 12









			
Compuesto 1079r,	Compuesto 1080r,	Compuesto 1081r,	Compuesto 1082r,
			
Compuesto 1083r,	Compuesto 1084r,	Compuesto 1085r,	Compuesto 1086r,
			
Compuesto 1087r,	Compuesto 1088r,	Compuesto 1089r,	Compuesto 1090r,
			
Compuesto 1091r,	Compuesto 1092r		

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria, o un enantiómero, o una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros de los mismos, o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, incluyendo diluyentes y rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizadores y adyuvantes. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica indicada en la presente memoria incluye un segundo agente activo, tal como un agente terapéutico adicional (p.ej., un quimioterapéutico).

1. Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo suspensiones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas (p.ej., las destinadas a la absorción bucal, sublingual y sistémica), cápsulas, bolos, polvos, gránulos, pastas para la aplicación en la lengua y vías intraduodenales; la administración parenteral, incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión, tal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo en forma de una crema, pomada o un parche o spray de liberación controlada aplicado en la piel; por vía intravaginal o intratecal, por ejemplo, en forma de un óvulo, crema, stent o espuma; por vía sublingual, ocular, pulmonar; administración local mediante catéter o stent; por vía intratecal o por vía nasal.

Entre los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas se incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez correcta, por ejemplo mediante la utilización de materiales de recubrimiento, tales como la lecitina, mediante el mantenimiento de un tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante la utilización de surfactantes.

Dichas composiciones pueden contener además adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, lubricantes y/o antioxidantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos indicados en la presente memoria puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede resultar deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, también puede conseguirse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Entre los métodos para preparar dichas formulaciones o composiciones se incluye la etapa de asociar un compuesto indicado en la presente memoria y/o el quimioterapéutico con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, en caso necesario, conformando el producto.

Las preparaciones para dichas composiciones farmacéuticas son bien conocidas de la técnica. Ver, p.ej., Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Twelfth Edition, McGraw Hill, 2011; Goodman y Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20a ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999). Excepto en la medida en que cualquier medio excipiente convencional resulte incompatible con los compuestos proporcionados en la presente memoria, tal como por la producción de cualquier efecto biológico indeseable o que de otro modo interactúe de manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, la utilización del excipiente se encuentra contemplada que esté comprendida dentro del alcance de la presente exposición.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos proporcionados en las composiciones farmacéuticas dadas a conocer es inferior a aproximadamente 100%, a aproximadamente 90%, a aproximadamente 80%, a aproximadamente 70%, a aproximadamente 60%, a aproximadamente 50%, a aproximadamente 40%, a aproximadamente 30%, a aproximadamente 20%, a aproximadamente 19%, a aproximadamente 18%, a aproximadamente 17%, a aproximadamente 16%, a aproximadamente 15%, a aproximadamente 14%, a aproximadamente 13%, a aproximadamente 12%, a aproximadamente 11%, a aproximadamente 10%, a aproximadamente 9%, a aproximadamente 8%, a aproximadamente 7%, a aproximadamente 6%, a aproximadamente 5%, a aproximadamente 4%, a aproximadamente 3%, a aproximadamente 2%, a aproximadamente 1%, a aproximadamente 0,5%, a aproximadamente 0,4%, a aproximadamente 0,3%, a aproximadamente 0,2%, a

- 5 aproximadamente 0,1%, a aproximadamente 0,09%, a aproximadamente 0,08%, a aproximadamente 0,07%, a
 10 aproximadamente 0,06%, a aproximadamente 0,05%, a aproximadamente 0,04%, a aproximadamente 0,03%, a
 15 aproximadamente 0,02%, a aproximadamente 0,01%, a aproximadamente 0,009%, a aproximadamente 0,008%, a
 20 aproximadamente 0,007%, a aproximadamente 0,006%, a aproximadamente 0,005%, a aproximadamente 0,004%, a
 25 aproximadamente 0,003%, a aproximadamente 0,002%, a aproximadamente 0,001%, a aproximadamente 0,0009%, a
 30 aproximadamente 0,0008%, a aproximadamente 0,0007%, a aproximadamente 0,0006%, a aproximadamente 0,0005%, a
 35 aproximadamente 0,0004%, a aproximadamente 0,0003%, a aproximadamente 0,0002%, o a
 40 aproximadamente 0,0001%, p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos dados a conocer en la presente memoria se encuentra comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 0,0001% y aproximadamente 50%, de entre 45 aproximadamente 0,001% y aproximadamente 40%, de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 30%, de entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 29%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 28%, de entre 50 aproximadamente 0,04% y aproximadamente 27%, de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 26%, de entre aproximadamente 0,06% y aproximadamente 25%, de entre aproximadamente 0,07% y aproximadamente 24%, de entre aproximadamente 0,08% y aproximadamente 23%, de entre aproximadamente 0,09% y aproximadamente 22%, de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 21%, de entre 55 aproximadamente 0,2% y aproximadamente 20%, de entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 19%, de entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 18%, de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 17%, de entre aproximadamente 0,6% y aproximadamente 16%, de entre aproximadamente 0,7% y aproximadamente 15%, de entre aproximadamente 0,8% y aproximadamente 14%, de entre aproximadamente 0,9% y aproximadamente 12%, o de entre 60 aproximadamente 1% y aproximadamente 10%, p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos dados a conocer en la presente memoria se encuentra comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 10%, de entre 65 aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5%, de entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 4,5%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 4%, de entre aproximadamente 0,04% y aproximadamente 3,5%, de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 3%, de entre aproximadamente 0,06% y aproximadamente 2,5%, de entre 70 aproximadamente 0,07% y aproximadamente 2%, de entre aproximadamente 0,08% y aproximadamente 1,5%, de entre aproximadamente 0,09% y aproximadamente 1%, o de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,9%, p/p, p/v o v/v.

65 En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos dados a conocer en la presente memoria es igual o inferior a aproximadamente 10 g, a aproximadamente 9,5 g, a aproximadamente 9,0 g, a aproximadamente 8,5

g, a aproximadamente 8,0 g, a aproximadamente 7,5 g, a aproximadamente 7,0 g, a aproximadamente 6,5 g, a aproximadamente 6,0 g, a aproximadamente 5,5 g, a aproximadamente 5,0 g, a aproximadamente 4,5 g, a aproximadamente 4,0 g, a aproximadamente 3,5 g, a aproximadamente 3,0 g, a aproximadamente 2,5 g, a aproximadamente 2,0 g, a aproximadamente 1,5 g, a aproximadamente 1,0 g, a aproximadamente 0,95 g, a aproximadamente 0,9 g, a aproximadamente 0,85 g, a aproximadamente 0,8 g, a aproximadamente 0,75 g, a aproximadamente 0,7 g, a aproximadamente 0,65 g, a aproximadamente 0,6 g, a aproximadamente 0,55 g, a aproximadamente 0,5 g, a aproximadamente 0,45 g, a aproximadamente 0,4 g, a aproximadamente 0,35 g, a aproximadamente 0,3 g, a aproximadamente 0,25 g, a aproximadamente 0,2 g, a aproximadamente 0,15 g, a aproximadamente 0,1 g, a aproximadamente 0,09 g, a aproximadamente 0,08 g, a aproximadamente 0,07 g, a aproximadamente 0,06 g, a aproximadamente 0,05 g, a aproximadamente 0,04 g, a aproximadamente 0,03 g, a aproximadamente 0,02 g, a aproximadamente 0,01 g, a aproximadamente 0,009 g, a aproximadamente 0,008 g, a aproximadamente 0,007 g, a aproximadamente 0,006 g, a aproximadamente 0,005 g, a aproximadamente 0,004 g, a aproximadamente 0,003 g, a aproximadamente 0,002 g, a aproximadamente 0,001 g, a aproximadamente 0,0009 g, a aproximadamente 0,0008 g, a aproximadamente 0,0007 g, a aproximadamente 0,0006 g, a aproximadamente 0,0005 g, a aproximadamente 0,0004 g, a aproximadamente 0,0003 g, a aproximadamente 0,0002 g, o a aproximadamente 0,0001 g.

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

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos dados a conocer en la presente memoria se encuentra comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 10 g, de entre aproximadamente 0,0005 y aproximadamente 9 g, de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 8 g, de entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 7 g, de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 6 g, de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 5 g, de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 4 g, de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 4 g, o de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 g.

1A. Formulaciones para la administración oral

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración oral que contienen un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración oral que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes, y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para la administración oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene, además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para el consumo oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden proporcionarse en forma de unidades discretas, tales como cápsulas, sellos o tabletas, o líquidos o sprays de aerosol, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente activo en forma de polvos o en gránulos; en forma de una solución, o de una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite-en-agua, o una emulsión líquida de agua-en-aceite. Dichas formas de dosis pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos, aunque todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador, que constituye uno o más ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y

después conformando el producto en la presentación deseada. Por ejemplo, puede prepararse una tableta mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Pueden prepararse tabletas comprimidas mediante compresión en un aparato adecuado del ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como unos polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con un excipiente, tal como, aunque sin limitación, un ligante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un agente activo en superficie o dispersante. Pueden prepararse tabletas moldeadas mediante el moldeo en un aparato adecuado del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

La presente exposición comprende además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosis que comprenden un ingrediente activo, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (p.ej., aproximadamente 5%) en las técnicas farmacéuticas como medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como el tiempo de almacenamiento o la estabilidad de las formulaciones durante el tiempo. Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de administración pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y formas de administración que contienen lactosa pueden convertirse en anhidras en el caso de que se espere un contacto sustancial con la humedad en superficies y/o ambiental durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento. Puede prepararse y almacenarse una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas anhidras pueden envasarse utilizando materiales que es conocido que evitan la exposición al agua, de manera que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Entre los ejemplos de envases adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bolsas selladas herméticamente, de plástico o similar, envases de dosis unitaria, paquetes blíster y paquetes tira.

Puede combinarse un ingrediente activo en una mezcla íntima con un portador farmacéutico según técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El portador puede adoptar una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Durante la preparación las composiciones farmacéuticas para una forma de dosis oral, puede utilizarse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como portadores, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, soluciones y elixires) o aerosoles, o pueden utilizarse portadores, tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes y agentes desintegrantes en el caso de preparaciones sólidas orales, en algunas realizaciones sin utilizar lactosa. Por ejemplo, entre los portadores adecuados se incluyen polvos, cápsulas y tabletas, con las preparaciones orales sólidas. En algunas realizaciones, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares.

Entre los ligantes adecuados para la utilización en composiciones farmacéuticas y formas de administración se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p.ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetil-celulosa calcio, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmelcelulosa, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de rellenos adecuados para la utilización en las composiciones farmacéuticas y formas de administración dadas a conocer en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, talco, carbonato cálcico (p.ej., gránulos o polvos), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silílico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.

Pueden utilizarse desintegrantes en las composiciones farmacéuticas tal como se proporcionan en la presente memoria, proporcionando tabletas que se desintegran al exponerlas a un medio acuoso. Un exceso de desintegrante puede producir tabletas que pueden desintegrarse en la botella. Una cantidad excesivamente pequeña puede resultar insuficiente para que se produzca la desintegración y, de esta manera, puede alterar la velocidad y grado de liberación del ingrediente o ingredientes activos a partir de la forma de administración. De esta manera, una cantidad suficiente de desintegrante que es excesivamente pequeña o grande para alterar perjudicialmente la liberación del ingrediente o ingredientes activos puede utilizarse para formar las formas de administración de los compuestos dados a conocer en la presente memoria. La cantidad de desintegrante utilizada puede variar según el tipo de formulación y modo de administración y podrá ser fácilmente discernible por el experto ordinario en la materia. Puede utilizarse aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 por ciento de desintegrante, en la composición farmacéutica. Entre los desintegrantes que pueden utilizarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de administración se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agar agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potasio, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o mandioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o mezclas de los mismos.

Entre los lubricantes que pueden utilizarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de administración se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (p.ej., aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de

- oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar o mezclas de los mismos. Entre los lubricantes adicionales se incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide, un aerosol coagulado de sílice sintético o mezclas de los mismos. Puede añadirse opcionalmente un lubricante, en una cantidad inferior a aproximadamente 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 5 En el caso de que se deseen suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el ingrediente activo en las mismas puede agruparse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o pigmentos y, por ejemplo, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.
- 10 Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede utilizarse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para la utilización oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o en un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 15 Entre los surfactantes que pueden utilizarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de administración se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, surfactantes hidrofílicos, surfactantes lipofílicos y mezclas de los mismos. Es decir, puede utilizarse una mezcla de surfactantes hidrofílicos, puede utilizarse una mezcla de surfactantes lipofílicos, o puede utilizarse una mezcla de por lo menos un surfactante hidrofílico y por lo menos un surfactante lipofílico.
- 20 Un surfactante hidrofílico adecuado puede presentar generalmente un valor de EHL de por lo menos aproximadamente 10, mientras que los surfactantes lipofílicos adecuados generalmente pueden presentar un valor de HLB igual o inferior a aproximadamente 10. Un parámetro empírico utilizado para caracterizar la hidrofilitad e hidrofobicidad relativas de los compuestos anfifílicos no iónicos es el equilibrio hidrofílico-lipofílico (valor de "EHL"). Los surfactantes con valores de EHL inferiores son más lipofílicos o hidrofóbicos y presentan una mayor solubilidad en aceites, mientras que los surfactantes con valores de EHL más altos son más hidrofílicos y presentan una mayor solubilidad en soluciones acuosas. Los surfactantes hidrofílicos se consideran que son generalmente aquellos compuestos con un valor de EHL superior a aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o zwiteriónicos para los que la escala de EHL no resulta generalmente aplicable. De manera similar, los surfactantes lipofílicos (es decir, hidrofóbicos) son compuestos que presentan un valor de EHL igual o inferior a aproximadamente 10. Sin embargo, el valor de EHL de un surfactante es meramente una guía general utilizada generalmente para permitir la formulación de emulsiones industrias, farmacéuticas y cosméticas.
- 25 Los surfactantes hidrofílicos pueden ser iónicos o no iónicos. Entre los surfactantes iónicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales de alquilamonio, sales de ácido fusídico, derivados de ácido graso de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos, derivados glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos, lecitinas y lecitinas hidrogenadas, lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas, fosfolípidos y derivados de los mismos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos, sales de carnitina-éster de ácido graso, sales de alquilsulfatos, sales de ácido graso, docusato sódico, acilactilatos, ésteres de ácido tartárico monoacetilado y diacetilado de monoglicéridos y diglicéridos, monoglicéridos y diglicéridos succinilados, ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos y diglicéridos, y mezclas de los mismos.
- 30 35 40 45 50 Los surfactantes iónicos pueden ser las formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilslerina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilslerina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, lactilato de estearilo, monoglicéridos succinilados, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilado de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colisarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, laurilsulfato, teracecilsulfato, docusato, lauroilcarnitinas, palmitoilcarnitinas, miristoilcarnitinas y sales y mezclas de los mismos.
- 55 60 65 Los surfactantes no iónicos hidrofílicos pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, alquilglucósidos, alquilmaltósidos, alquilioglucósidos, lauril-macrogolglicéridos, alquil-éteres de polioxialquíleno, tales como polioxialquilén-alquilfenoles, tales como alquilfenoles de polietilenglicol, ésteres de ácido graso de alquilfenol de polioxialquileno, tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácido graso-glicerol de polietilenglicol, ésteres de ácido graso de poliglicerol, ésteres de ácido graso de polioxialquilén-sorbitano, tales como ésteres de ácido graso de polietilenglicol-sorbitano, productos de transesterificación hidrofílica de un poliol con por lo menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites

- 5 vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles; copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, y mezclas de los mismos, ésteres de ácido graso de polietilenglicol-sorbitano y productos de trans-esterificación hidrofílica de un poliol con por lo menos un elemento de entre triglicéridos, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol o un sacárido.
- 10 Entre otros surfactantes no iónicos hidrofílicos se incluyen, aunque sin limitación, laurato de PEG-10, laurato de PEG-12, laurato de PEG-20, laurato de PEG-32, dilaurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, esteárate de PEG-15, diesteárate de PEG-32, esteárate de PEG-40, esteárate de PEG-100, dilaurato de PEG-20, gliceriltrioleato de PEG-25, dioleato de PEG-32, gliceril-laurato de PEG-20, gliceril-laurato de PEG-30, gliceril-esteárate de PEG-20, gliceril-oleato de PEG-20, gliceril-oleato de PEG-30, gliceril-laurato de PEG-30, gliceril-laurato de PEG-40, aceite de nuez de palma PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-50, aceite de ricino PEG-40, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino PEG-60, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-60, aceite de maíz PEG-60, glicéridos de caprato/caprilato PEG-6, glicéridos de caprato/caprilato PEG-8, laurato de poligliceril-10, colesterol PEG-30, fitoesterol PEG-25, esterol de soja PEG-30, trioleato de PEG-20, oleato de sorbitán PEG-40, laurato de sorbitán PEG-80, polisorbato 20, polisorbato 80, lauril-éter de POE-9, lauril-éter de POE-23, oleil-éter de POE-10, oleil-éter de POE-20, esteáril-éter de POE-20, succinato de tocoferil PEG-100, colesterol PEG-24, oleato de poligliceril-10, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, serie de nonilfenol PEG 10-100, serie de octilfenol PEG 15-100 y poloxámeros.
- 15 Entre los surfactantes lipofílicos adecuados se incluyen, a título de ejemplo únicamente: alcoholes grasos, ésteres de ácido graso-glicerol, ésteres de ácido graso-glicerol acetilado, ésteres de ácidos grasos y alcohol inferior, ésteres de ácido graso-propilenglicol, ésteres de ácido graso-sorbitano, ésteres de ácido graso-polietilenglicol sorbitano, esteroles y derivados de esterol, esteroles polioxetilados y derivados de esterol, éteres de alquil-polietilenglicol, ésteres de azúcar, éteres de azúcar, derivados de ácido láctico de monoglicéridos y diglicéridos, productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con por lo menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles, vitaminas liposolubles/derivados de vitaminas, y mezclas de los mismos. Dentro de dicho grupo, entre los ejemplos no limitativos de surfactantes lipofílicos se incluyen los ésteres de ácido graso-glicerol, los ésteres de ácidos graso-propilenglicol y mezclas de los mismos, o los productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con por lo menos un miembro de aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.
- 20 Entre los surfactantes lipofílicos adecuados se incluyen, a título de ejemplo únicamente: alcoholes grasos, ésteres de ácido graso-glicerol, ésteres de ácido graso-glicerol acetilado, ésteres de ácidos grasos y alcohol inferior, ésteres de ácido graso-propilenglicol, ésteres de ácido graso-sorbitano, ésteres de ácido graso-polietilenglicol sorbitano, esteroles y derivados de esterol, esteroles polioxetilados y derivados de esterol, éteres de alquil-polietilenglicol, ésteres de azúcar, éteres de azúcar, derivados de ácido láctico de monoglicéridos y diglicéridos, productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con por lo menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles, vitaminas liposolubles/derivados de vitaminas, y mezclas de los mismos. Dentro de dicho grupo, entre los ejemplos no limitativos de surfactantes lipofílicos se incluyen los ésteres de ácido graso-glicerol, los ésteres de ácidos graso-propilenglicol y mezclas de los mismos, o los productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con por lo menos un miembro de aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.
- 25 Entre los surfactantes lipofílicos adecuados se incluyen, a título de ejemplo únicamente: alcoholes grasos, ésteres de ácido graso-glicerol, ésteres de ácido graso-glicerol acetilado, ésteres de ácidos grasos y alcohol inferior, ésteres de ácido graso-propilenglicol, ésteres de ácido graso-sorbitano, ésteres de ácido graso-polietilenglicol sorbitano, esteroles y derivados de esterol, esteroles polioxetilados y derivados de esterol, éteres de alquil-polietilenglicol, ésteres de azúcar, éteres de azúcar, derivados de ácido láctico de monoglicéridos y diglicéridos, productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con por lo menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles, vitaminas liposolubles/derivados de vitaminas, y mezclas de los mismos. Dentro de dicho grupo, entre los ejemplos no limitativos de surfactantes lipofílicos se incluyen los ésteres de ácido graso-glicerol, los ésteres de ácidos graso-propilenglicol y mezclas de los mismos, o los productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con por lo menos un miembro de aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.
- 30 Entre los surfactantes lipofílicos adecuados se incluyen, a título de ejemplo únicamente: alcoholes grasos, ésteres de ácido graso-glicerol, ésteres de ácido graso-glicerol acetilado, ésteres de ácidos grasos y alcohol inferior, ésteres de ácido graso-propilenglicol, ésteres de ácido graso-sorbitano, ésteres de ácido graso-polietilenglicol sorbitano, esteroles y derivados de esterol, esteroles polioxetilados y derivados de esterol, éteres de alquil-polietilenglicol, ésteres de azúcar, éteres de azúcar, derivados de ácido láctico de monoglicéridos y diglicéridos, productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con por lo menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles, vitaminas liposolubles/derivados de vitaminas, y mezclas de los mismos. Dentro de dicho grupo, entre los ejemplos no limitativos de surfactantes lipofílicos se incluyen los ésteres de ácido graso-glicerol, los ésteres de ácidos graso-propilenglicol y mezclas de los mismos, o los productos de transesterificación hidrofóbica de un poliol con por lo menos un miembro de aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.
- 35 En una realización, la composición farmacéutica puede incluir un solubilizador para garantizar una buena solubilización y/o disolución de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria y para minimizar la precipitación del compuesto. Lo anterior puede ser especialmente importante para las composiciones farmacéuticas para uso no oral, p.ej., las composiciones farmacéuticas para inyección. También puede añadirse un solubilizador para incrementar la solubilidad del fármaco hidrofílico y/o otros componentes, tales como surfactantes, o para mantener la composición farmacéutica como una solución o dispersión estable u homogénea.
- 40 Entre los ejemplos de solubilizadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodioles e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutol, dimetil-isosórbito, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropil-metilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que presentan un peso molecular medio de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 6000, tales como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurílico (glicofuro) o metoxi-PEG, amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno, tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactamo, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactamo, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres, tales como propionato de etilo, tributilcitrato, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetil, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma, y otros solubilizadores conocidos de la técnica, tales como dimetilacetamida, dimetilisósorbido, N-metilpirrolidonas, monooctanoína, monoetil-éter de dietilenglicol, y agua.
- 45 También pueden utilizarse mezclas de solubilizadores. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triacetina, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 20-11, glicofuro, transcutol, propilenglicol y dimetil-isosórbito. En algunas realizaciones, entre los solubilizadores se incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofuro y propilenglicol.
- 50 La cantidad de solubilizador que puede incluirse no se encuentra particularmente limitada. La cantidad de un solubilizador dado puede estar limitada a una cantidad bioaceptable, que puede ser fácilmente determinada por el experto en la materia. Bajo algunas circunstancias, puede resultar ventajoso incluir cantidades de solubilizadores muy en exceso de las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para maximizar la concentración del fármaco, con un exceso de solubilizador antes de proporcionar la composición farmacéutica en un sujeto mediante la utilización de técnicas convencionales, tales como la destilación o la evaporación. De esta manera, en caso de hallarse presente, el solubilizador puede encontrarse en una proporción en peso de aproximadamente 10%, 25%, 50%, 100% o hasta
- 55

aproximadamente 200% en peso, respecto al peso combinado del fármaco, y otros excipientes. Si se desea, también pueden utilizarse cantidades muy pequeñas de solubilizador, tales como aproximadamente 5%, 2%, 1% o incluso menos. Típicamente, el solubilizador puede encontrarse presente en una cantidad de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 100%, más típicamente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25% en peso.

- 5 La composición farmacéutica puede incluir además uno o más aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Entre dichos aditivos y excipientes se incluyen, aunque sin limitación, destaquificantes, agentes antiespumantes, agentes tamponadores, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, viscomoduladores, tonificantes, saborizantes, colorantes, aceites, odorantes, opacificadores, agentes de suspensión, ligantes, rellenos, plastificadores, lubricantes y mezclas de los mismos.
- 10 Entre los conservantes ejemplares pueden incluirse antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes. Entre los antioxidantes ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito potásico, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico y sulfito sódico. Entre los agentes quelantes ejemplares se incluyen ácido etilén-diamín-tetraacético (EDTA), monohidrato de ácido cítrico, edetato disódico, edetato dipotásico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato sódico, ácido tartárico y edetato trisódico. Entre los conservantes antimicrobianos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrímidica, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal. Entre los conservantes antifúngicos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato potásico, sorbato potásico, benzoato sódico, propionato sódico y ácido sóblico. Entre los conservantes alcohol ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico. Entre los conservantes ácidos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sóblico y ácido fítico. Entre otros conservantes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrímidica, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato sódico (SLS), lauril éter sulfato sódico (SLES), bisulfito sódico, metabisulfito sódico, sulfito potásico, metabisulfito potásico, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, neolona, Kathon y Euxil. En determinadas realizaciones, el anticuerpo es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 Entre los aceites ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aceites de almendra, hueso de albaricoque, aguacate, babassu, bergamota, semillas de grosella negra, borraja, cada, manzanilla, colza, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emu, eucalipto, onagra, pescado, lino, geraniol, calabaza común, semilla de pomelo, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez kukui, lavandina, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semilla de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, oliva, naranja, reloj anaranjado, palma, semilla de palma, hueso de melocotón, cacaí, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasanqua, ajedrea, espino amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol del té, cardo, camelia de Japón, vetiver, nuez y germe de trigo. Entre los aceites ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y combinaciones de los mismos.
- Además, un ácido o una base puede incorporarse en la composición farmacéutica para facilitar el procesamiento, para potenciar la estabilidad, o por otros motivos. Entre los ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables se incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácido, hidróxido amónico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio-aluminio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de magnesio-aluminio, diisopropiletamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y similares. También resultan adecuadas bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido acético, ácido acrílico, ácido adipico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tónico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares. También pueden utilizarse sales de ácido polipróticos, tales como fosfato sódico, hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato sódico. En el caso de que la base sea una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalino-térreos y similares. Entre los ejemplos pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.
- Son ácidos adecuados, los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados se incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares. Entre los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados se incluyen ácido

5 acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares.

1B. Formulaciones para la administración parenteral

10 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración parenteral que contienen un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración parenteral. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración parenteral que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes, y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para la administración parenteral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene, además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

15 Entre las formas en las que las composiciones farmacéuticas dadas a conocer pueden incorporarse para la administración mediante inyección se incluyen las suspensiones acuosas o aceitosas, o las emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares.

20 Las soluciones acuosas en solución salina también se utilizan convenientemente para la inyección. También puede utilizarse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), 25 derivados de ciclodextrina y aceites vegetales.

30 Las soluciones acuosas en solución salina también se utilizan convenientemente para la inyección. También puede utilizarse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez correcta, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento, tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante la utilización de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares.

35 Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación de un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria en la cantidad requerida en un solvente apropiado con diversos otros ingredientes indicados anteriormente, según resulte apropiado, seguido de la esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes apropiados de entre los indicados 40 anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, son determinados métodos de preparación las técnicas de secado al vacío y de liofilización, que rinden unos polvos del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente filtrada a esterilidad del mismo.

45 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración mediante un filtro de retención bacteriana o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de la utilización. Las composiciones inyectables pueden contener entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% p/p de un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria.

50 *1C. Formulaciones para la administración tópica*

55 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración tópica (p.ej., transdérmica) que contienen un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración tópica. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración tópica que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes, y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para la administración tópica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene, además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

60 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas o líquidas adecuadas para la administración local o tópica, tales como geles, gelatinas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones, pomadas, soluciones, aceites, pastas, supositorios, sprays, emulsiones, soluciones salinas y soluciones a base de dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los portadores con densidades más altas son capaces de proporcionar una zona con una exposición 65

prolongada a los ingredientes activos. En contraste, una formulación sólida puede proporcionar una exposición más inmediata a los ingredientes activos en la zona seleccionada.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además portadores o excipientes sólidos o en fase gel adecuados, que son compuestos que permiten la penetración incrementada, o asisten en la administración, de moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Existen muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración que conoce el experto en la materia de la formulación tópica. Entre los ejemplos de dichos portadores y excipientes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, humectantes (p.ej., urea), glicoles (p.ej., propilenglicol), alcoholes (p.ej., etanol), ácidos grasos (p.ej., ácido oleico), surfactantes (p.ej., miristato de isopropilo y laurilsulfato sódico), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (p.ej., mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como polietilenglicoles.

Otra formulación ejemplar para la utilización en los métodos dados a conocer utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria en cantidades controladas, con o sin otro agente.

La construcción y utilización de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida de la técnica. Ver, p.ej., las patentes US nº 5.023.252, nº 4.992.445 y nº 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Entre los dispositivos adecuados para la utilización en la administración de composiciones farmacéuticamente aceptables indicadas en la presente memoria se incluyen dispositivos de aguja corta, tales como los indicados en las patentes US nº 4.886.499, nº 5.190.521, nº 5.328.483, nº 5.527.288, nº 4.270.537, nº 5.015.235, nº 5.141.496 y nº 5.417.662. Las composiciones intradérmicas pueden administrarse mediante dispositivos que limitan la longitud efectiva de penetración de una aguja en la piel, tales como los indicados en la publicación de patente PCT nº WO 99/34850 y equivalentes funcionales de los mismos. Los dispositivos de inyección de chorro que administran vacunas líquidas en la dermis mediante un inyector de chorro líquido y/o mediante una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que alcanza la dermis resultan adecuados. Los dispositivos de inyección de chorro se describen en, por ejemplo, las patentes US nº 5.480.381; nº 5.599.302, nº 5.334.144, nº 5.993.412, nº 5.649.912, nº 5.569.189, nº 5.704.911, nº 5.383.851, nº 5.893.397, nº 5.466.220, nº 5.339.163, nº 5.312.335, nº 5.503.627, nº 5.064.413, nº 5.520.639, nº 4.596.556, nº 4.790.824, nº 4.941.880, nº 4.940.460 y las publicaciones de patente PCT nº WO 97/37705 y nº WO 97/13537. Los dispositivos balísticos de polvos/partículas que utilizan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvos a través de las capas externas de la piel hasta la dermis resultan adecuados. Alternativa o adicionalmente, pueden utilizarse jeringas convencionales en el método de Mantoux clásico de administración intradérmica.

Las formulaciones administrables por vía tópica pueden comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (p/p) de un compuesto proporcionado en la presente memoria respecto al peso total de la formulación, aunque la concentración del compuesto proporcionado en la presente memoria en la formulación puede ser tan alto como el límite de solubilidad del compuesto en el solvente. En algunas realizaciones, las formulaciones administrables por vía tópica pueden comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 9% (p/p) de un compuesto proporcionado en la presente memoria, tal como entre aproximadamente 1% y aproximadamente 8% (p/p), adicionalmente, tal como entre aproximadamente 1% y aproximadamente 7% (p/p), adicionalmente, tal como entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% (p/p), adicionalmente, tal como entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% (p/p), adicionalmente, tal como entre aproximadamente 1% y aproximadamente 4% (p/p), adicionalmente, tal como entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3% (p/p), y adicionalmente, tal como entre aproximadamente 1% y aproximadamente 2% (p/p) de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Las formulaciones para la administración tópica pueden comprender además uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales indicados en la presente memoria.

1D. Formulaciones para la administración mediante inhalación

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración mediante inhalación que contienen un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración tópica. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración mediante inhalación que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes, y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para la administración mediante inhalación. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene, además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

Las composiciones farmacéuticas para la inhalación o insuflado pueden incluir soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones farmacéuticas líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se ha indicado anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por la vía oral

o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones farmacéuticas en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante la utilización de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede incorporarse a una tienda facial o un aparato ventilador de presión positiva intermitente. Pueden administrarse 5 composiciones farmacéuticas en solución, suspensión o polvos, p.ej., por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

1E. Formulaciones para la administración ocular

10 En algunas realizaciones, la exposición proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos oftálmicos. La composición farmacéutica puede contener una cantidad eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración ocular. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración ocular pueden presentarse en forma de unidades 15 discretas, tales como gotas o sprays, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente activo en forma de una solución, o de una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite-en-agua, o una emulsión líquida de agua-en-aceite. En otras formas de administración se incluyen la inyección intraocular, la inyección intravítreo, la vía tópica o mediante la utilización de un dispositivo de elución de fármaco, microcápsula, 20 implante o dispositivo de microfluidos. En algunos casos, los compuestos tal como se dan a conocer en la presente memoria se administran con un portador o excipiente que incrementa la penetrancia intraocular del compuesto, tal como una emulsión de aceite y agua con partículas coloidales que presentan un núcleo aceitoso circundado por una película interfacial. Se encuentra contemplado que todas las vías locales puedan utilizarse, incluyendo la administración tópica, subconjuntival, periocular, retrobulbar, subtenoniana, intracameral, intravítreo, intraocular, 25 subretiniana, yuxtaescleral y supracoroidal. La administración sistémica o parenteral puede ser viable, incluyendo, aunque sin limitación, la administración intravenosa, subcutánea y oral. Un método ejemplar de administración es la inyección intravítreo o subtenoniana de soluciones o suspensiones, o la colocación intravítreo o subtenoniana de dispositivos bioerosionables o no bioerosionables, o mediante la administración ocular tópica de soluciones o suspensiones, o la administración yuxtaescleral posterior de una formulación en gel o en crema.

30 Pueden prepararse gotas oftálmicas mediante la disolución del ingrediente activo en una solución acuosa estéril, tal como solución salina fisiológica, solución tamponadora, etc., o mediante la combinación de composiciones de polvos para la disolución antes del uso. Pueden seleccionarse otros vehículos, tal como es conocido de la técnica, incluyendo, aunque sin limitación: solución salina equilibrada, solución salina, poliéteres solubles en agua, tales como polietilenglicol, polivinilos, tales como alcohol polivinílico y povidona; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa e hidroxipropil-metilcelulosa; derivados de petróleo, tales como aceite mineral y vaselina blanca; grasas animales, 35 tales como lanolina; polímeros de ácido acrílico, tales como gel de carboxipolimetileno; grasas vegetales, tales como aceite de cacahuate, y polisacáridos, tales como dextranos, y glucosaminoglicanos, tales como hialuronato sódico. En algunas realizaciones, pueden añadirse aditivos utilizados habitualmente en las gotas oftálmicas. Entre dichos aditivos se incluyen agentes isotonicantes (p.ej., cloruro sódico, etc.), agente tamponador (p.ej., ácido bórico, monohidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico, etc.), conservantes (p.ej., cloruro de benzalconio, cloruro de 40 bencetonio, clorobutanol, etc.), espesantes (p.ej., sacárido, tal como lactosa, manitol, maltosa, etc.; p.ej., ácido hialurónico o su sal, tal como hialuronato sódico, hialuronato potásico, etc.; p.ej., mucopolisacárido, tal como condroitín sulfato, etc.; p.ej., poliacrilato sódico, polímero de carboxivinilo, poliacrilato entrecruzado, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por el experto en la materia).

45 En algunos casos, entre las partículas coloidales se incluyen por lo menos un agente catiónico y por lo menos un surfactante no iónico, tal como un poloxámero, tyloxapol, un polisorbato, un derivado de polioxietilén-aceite de ricino, un éster de sorbitano o un estearato de polioxilo. En algunos casos, el agente catiónico es una alquilamina, una alquilamina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un aminoalcohol, una sal biguanidina, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es una sal biguanidina, tal como clorhexidina, poliaminopropil-biguanidina, fenformina, alquilbiguanidina o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el compuesto de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrímida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de 50 cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralil-metenamina, haluro de miristilalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es un cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetenio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fase aceite es aceite mineral y aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena 55 intermedia (TCI), aceite de coco, aceites hidrogenados que comprenden aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado o aceite de soja hidrogenado; derivados de aceite de ricino polioxietilén-hidrogenado que comprenden aceites de ricino hidrogenado polioxil-40, aceite de ricino hidrogenado polioxil-60 o aceite de ricino hidrogenado polioxil-100.

65 *1F. Formulaciones para la administración de liberación controlada*

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración de liberación controlada que contienen un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración de liberación controlada. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración de liberación controlada que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes, y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para la administración de liberación controlada. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene, además: (iv) una cantidad eficaz de un tercero agente.

Pueden administrarse agentes activos, tales como los compuestos proporcionados en la presente memoria, por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos por el experto ordinario en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los descritos en las patentes US nº 3.845.770, nº 3.916.899, nº 3.536.809, nº 3.598.123 y nº 4.008.719, nº 5.674.533, nº 5.059.595, nº 5.591.767, nº 5.120.548, nº 5.073.543, nº 5.639.476, nº 5.354.556, nº 5.639.480, nº 5.733.566, nº 5.739.108, nº 5.891.474, nº 5.922.356, nº 5.972.891, nº 5.980.945, nº 5.993.855, nº 6.045.830, nº 6.087.324, nº 6.113.943, nº 6.197.350, nº 6.248.363, nº 6.264.970, nº 6.267.981, nº 6.376.461, nº 6.419.961, nº 6.589.548, nº 6.613.358 y nº 6.699.500. Dichas formas de administración pueden utilizarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más agentes activos mediante la utilización de, por ejemplo, hidroxipropilmetylcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos, a fin de proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas que son conocidas por el experto ordinario en la materia, incluyendo las indicadas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para la utilización con los agentes activos proporcionados en la presente memoria. De esta manera, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden formas de administración de dosis unitaria adecuadas para la administración oral, tales como, aunque sin limitarse a ellas, tabletas, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos que están adaptados para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada presentan un objetivo común de mejora de la terapia farmacológica respecto a la conseguida por sus contrapartidas no controladas. En algunas realizaciones, la utilización de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico se caracteriza por la utilización de un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la enfermedad, trastorno o condición en un mínimo tiempo. Entre las ventajas de las formulaciones de liberación controlada se incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosis reducida y el cumplimiento incrementado del sujeto. Además, pueden utilizarse formulaciones de liberación controlada para afectar al tiempo de aparición de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco y pueden afectar de esta manera a la aparición de efectos secundarios (p.ej., adversos).

En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades del compuesto para mantener dicho nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener dicho nivel constante del compuesto en el cuerpo, el compuesto debe liberarse a partir de la forma de administración a una velocidad que sustituirá la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un agente activo puede estimularse mediante diversas condiciones, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, el pH, la temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante la utilización de infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, puede utilizarse una bomba (ver Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201, 1987; Buchwald et al., Surgery 88:507, 1980; Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574, 1989). En otra realización, pueden utilizarse materiales poliméricos. En todavía otra realización, puede introducirse un sistema de liberación controlada en un sujeto en un sitio apropiado determinado por el experto en la materia, p.ej., que requiera de esta manera de solo una fracción de la dosis sistémica (ver, p.ej., Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984). Se comentan otros sistemas de liberación controlada en la revisión de Langer, Science 249:1527-1533, 1990. El agente o agentes activos pueden dispersarse en una matriz interna sólida, p.ej., polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nilón plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, polisopreno, polisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico entrecruzado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado entrecruzado, que está circundado por una membrana polimérica externa, p.ej., polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, yonómero de tereftalato de polietileno, caucho butílico, cauchos de epichlorohidrina, copolímero de etileno/álcool vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/álcool vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en líquidos corporales. El agente o agentes activos a continuación se difunden por la membrana polimérica externa en una etapa de control

de la tasa de liberación. El porcentaje de agente activo en dichas composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de las mismas, así como de las necesidades del sujeto.

2. Dosificación

- 5 Un compuesto indicado en la presente memoria puede administrarse en la forma de composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos indicados en la presente memoria y/o uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como un quimioterapéutico, formulados junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el compuesto indicado en la presente memoria y el agente terapéutico adicional se administran en composiciones farmacéuticas separadas y pueden administrarse (p.ej., debido a diferentes características físicas y/o químicas) mediante vías diferentes (p.ej., un terapéutico se administra por vía oral, mientras que el otro se administra por vía intravenosa). En otros casos, el compuesto indicado en la presente memoria y el agente terapéutico adicional pueden administrarse por separado, aunque por la misma vía (p.ej., ambos por vía oral o ambos por vía intravenosa). En todavía otros casos, el compuesto indicado en la presente memoria y el agente terapéutico adicional pueden administrarse en la misma composición farmacéutica.
- 10 El nivel de dosis seleccionado dependerá de una diversidad de factores, incluyendo, por ejemplo, la actividad del compuesto particular utilizado, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se utiliza, la tasa y grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las formulaciones particulares utilizadas, la edad, sexo, peso, condición, estado de salud general e historia médica previa del paciente bajo tratamiento, y factores similares bien conocidos de la técnica médica.
- 15 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto indicado en la presente memoria y/o un quimioterapéutico será aquella cantidad del compuesto que, en algunas realizaciones, pueda ser la dosis mínima eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz generalmente dependerá de los factores indicados en la presente memoria. Generalmente, las dosis de los compuestos indicados en la presente memoria para un paciente, utilizadas para los efectos indicados, estarán comprendidas entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 100 mg al día, o entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg al día, o entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg al día, o entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 500 mg al día, o entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 500 mg al día, o entre aproximadamente 0,01 mg y 1000 mg, o entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 500 mg al día, o entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 500 mg al día, o entre aproximadamente 1 mg y 50 mg al día, o entre aproximadamente 5 mg y 40 mg al día. Una dosis ejemplar es de aproximadamente 10 a 30 mg al día. En algunas realizaciones, para un ser humano de 70 kg, una dosis adecuada se encontraría comprendida entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 7 g/día, tal como entre aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. Los niveles reales de las dosis de los ingredientes activos en las formulaciones farmacéuticas indicadas en la presente memoria pueden modificarse de manera que se obtenga una cantidad del ingrediente activo que resulte eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin resultar tóxicos para el paciente. En algunos casos, los niveles de dosis inferiores al límite inferior del intervalo anteriormente indicado pueden resultar más que adecuados, mientras que en otros casos pueden utilizarse dosis todavía mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichas dosis más grandes se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día.
- 20 En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse diariamente, en días alternos, tres veces a la semana, dos veces a la semana, semanalmente o quincenalmente. El programa de dosis puede incluir un "descanso de fármaco", p.ej., el fármaco puede administrarse durante dos semanas, seguido de una semana sin, o durante tres semanas, seguido de una semana sin, o durante cuatro semanas, seguido de una semana sin, etc., o continuamente, sin un descanso de fármaco. Los compuestos pueden administrarse por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, tópica, transdérmica, intramuscular, subcutánea, intranasal, sublingual o por cualquier otra vía.
- 25 En algunas realizaciones, un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria se administra en dosis múltiples. La administración puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. La administración puede ser aproximadamente una vez al mes, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez a la semana o aproximadamente una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria y otro agente se administran juntos entre aproximadamente una vez al día y aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En todavía otra realización, la administración continúa durante más de aproximadamente 6 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente dos meses, aproximadamente seis meses o aproximadamente un año. En algunos casos, la administración continua se consigue y se mantiene durante tanto tiempo como resulte necesario.
- 30 En algunas realizaciones, la administración de las composiciones farmacéuticas tal como se dan a conocer en la presente memoria puede continuar tanto tiempo como resulte necesario. En algunas realizaciones, se administra un agente tal como se da a
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

conocer en la presente memoria durante más de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 14 o aproximadamente 28 días. En algunas realizaciones, se administra un agente tal como se da a conocer en la presente memoria durante menos de aproximadamente 28, aproximadamente 14, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2 o aproximadamente 1 día. En algunas realizaciones, un agente tal como se da a conocer en la presente memoria se administra crónicamente de manera continua, p.ej., para el tratamiento de efectos crónicos.

Debido a que los compuestos indicados en la presente memoria pueden administrarse en combinación con otros tratamientos (tales como quimioterapéuticos, radiación o cirugía adicionales), la dosis de cada agente o terapia pueden ser inferiores a la dosis correspondiente a la terapia con un solo agente. La dosis para la terapia con un solo agente puede encontrarse comprendida entre, por ejemplo, aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg, o entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal al día. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 7,5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, o aproximadamente 100 mg/kg al día. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 7,5 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg o de aproximadamente 50 mg/kg al día.

En el caso de que un compuesto proporcionado en la presente memoria se administre en una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes, y el agente presente una semivida más corta que el compuesto proporcionado en la presente memoria, las formas de dosis unitaria del agente y del compuesto proporcionado en la presente memoria pueden ajustarse correspondientemente.

3. Kits

La presente exposición también puede referirse a kits. Los kits pueden incluir un compuesto o composición farmacéutica tal como se indica en la presente memoria, en un envase adecuado, y material escrito que puede incluir instrucciones de utilización, un comentario de los estudios clínicos, una lista de los efectos secundarios, y similares. Dichos kits pueden incluir además información, tal como referencias de la literatura científica, materiales impresos insertados, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de ellos y similares, que indiquen o establezcan las actividades y/o ventajas de la composición farmacéutica, y/o que describan los programas de dosis, administración, efectos secundarios, interacciones farmacológicas u otra información útil para el profesional sanitario. Dicha información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios con animales experimentales que implican modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos humanos.

Puede proporcionarse una ayuda mnemotécnica con el kit, p.ej., en forma de números contiguos a las tabletas o cápsulas en donde los números correspondan con los días del régimen en que las tabletas o cápsulas especificadas de esta manera deben ingerirse. Otro ejemplo de dicha ayuda mnemotécnica es un calendario impreso sobre la tarjeta, p.ej., de la manera siguiente "Primera semana, lunes, martes, etc. Segunda semana, lunes, martes, etc. Otras variaciones de las ayudas mnemotécnicas resultarán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser una única tableta o cápsula o pueden ingerirse varias tabletas o cápsulas en un día dado.

El kit puede contener además otro agente. El compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria y el agente pueden proporcionarse en forma de composiciones farmacéuticas separadas en envases separados dentro del kit. Los compuestos tal como se dan a conocer en la presente memoria y el agente pueden proporcionarse en forma de composiciones farmacéuticas dentro de un envase en el kit. Se conocen de la técnica artículos de envasado y artículos adicionales adecuados para la utilización (p.ej., un vaso medidor para preparaciones líquidas, envoltura de hoja de aluminio para minimizar la exposición al aire, y similares) y pueden incluirse en el kit. Los kits pueden comprender además dispositivos que se utilizan para administrar los agentes activos. Entre los ejemplos de dichos dispositivos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits indicados en la presente memoria pueden proporcionarse, comercializarse y/o publicitarse para los profesionales sanitarios, incluyendo médicos, enfermeros, farmacéuticos, técnicos de formulación, y similares. Los kits también pueden comercializarse directamente para el consumidor.

Un ejemplo de este tipo de kit es el denominado "paquete blíster". Los paquetes blíster son bien conocidos de la industria de envasado y son ampliamente utilizados para el envasado de formas de administración unitaria de fármacos (tabletas, cápsulas y similares). Los paquetes blíster generalmente consisten en una hoja de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferentemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades presentan el tamaño y forma de las tabletas o cápsulas que deben envasarse. A continuación, las tabletas o cápsulas se introducen en las cavidades y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja opuesta a la cara en la que se han formado las cavidades. En consecuencia, se sellan las tabletas o cápsulas en las cavidades entre la hoja de plástico y la hoja de respaldo. La resistencia de la hoja es tal que las tabletas o cápsulas pueden extraerse del paquete blíster.

aplicando manualmente presión sobre las cavidades, de manera que se forma una abertura en la hoja en el sitio de la cavidad. A continuación, puede extraerse la tableta o cápsula por dicha abertura.

5 Los kits pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más agentes activos. Por ejemplo, en el caso de que un agente activo se proporcione en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un envase sellado de un vehículo adecuado en el que el agente activo puede disolverse para formar una solución estéril sin partículas que resulta adecuada para la administración parenteral. Entre los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitación: agua para inyección USP, vehículos acuosos, tales como, aunque sin limitarse a ellos, cloruro sódico para inyección, solución de Ringer para inyección, dextrosa para inyección, dextrosa y cloruro sódico para inyección y solución de Ringer-lactato para inyección; vehículos miscibles en agua, tales como, aunque sin limitarse a ellos, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol, y vehículos no acuosos, tales como, aunque sin limitarse a ellos, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

10 15 La presente exposición comprende además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosis que comprenden un ingrediente activo, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (p.ej., aproximadamente 5%) en las técnicas farmacéuticas como medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como el tiempo de almacenamiento o la 20 estabilidad de las formulaciones durante el tiempo. Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de administración pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y formas de administración que contienen lactosa pueden convertirse en anhidras en el caso de que se espere un contacto sustancial con la humedad en superficies y/o 25 ambiental durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento. Puede prepararse y almacenarse una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas anhidras pueden envasarse utilizando materiales que es conocido que evitan la exposición al agua, de manera que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Entre los ejemplos de envases adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bolsas selladas herméticamente, de plástico o similar, envases de dosis unitaria, paquetes blíster y paquetes tira.

30 *Métodos terapéuticos*

35 Las fosfoinositida-3-quinasas (PI3K) son miembros de una familia conservada de lípido quinasas que regulan numerosas funciones celulares, incluyendo la proliferación, la diferenciación, la supervivencia celular y el metabolismo. Existen varias clases de PI3K en las células de mamífero, incluyendo las de subgrupo de clase IA (p.ej., PI3K- α , β y δ), que generalmente resultan activadas por las receptor tirosina quinasas (RTK), de clase IB (p.ej., PI3K- γ), que resultan activadas por los receptores acoplados a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés), entre otros. Las PI3K ejercen sus actividades biológicas mediante una "ruta de señalización mediada por PI3K" que incluye varios componentes que transducen directa y/o indirectamente una señal inducida por una PI3K, incluyendo la generación 40 del segundo mensajero fosfatidilinositol, 3,4,5-trifosfato (PIP3) en la membrana plasmática, la activación de señalización de proteína G heterotrimérica y la generación de segundos mensajeros adicionales, tales como AMPc, DAG e IP3, la totalidad de los cuales conduce a una cascada extensiva de activación de proteína quinasas (revisión en Vanhaesebroeck, B. *et al.* Annu Rev Biochem. 70:535-602, 2001). Por ejemplo, la PI3K- δ resulta activada por receptores celulares mediante la interacción entre los dominios SH2 de la subunidad reguladora de PI3K (p85) o 45 mediante la interacción directa con RAS. PIP3 producido por PI3K activa las rutas efectoras cadena abajo mediante la interacción con enzimas que contienen dominio de homología de plexrina (PH) (p.ej., PDK-1 y AKT [PKB]). (Fung-Leung WP., Cell Signal. 23(4):603-8, 2011). Al contrario que PI3K- δ , PI3K- γ no está asociado a una subunidad reguladora de la familia de p85, sino por el contrario con una subunidad reguladora en la familia de p101. PI3K- γ está 50 asociada a los GPCR, y es responsable de la inducción muy rápida de PIP3. PI3K- γ también puede resultar activado por RAS.

55 La presente exposición se refiere de manera general a métodos de modulación de una actividad de quinasa PI3 (p.ej., la modulación selectiva) mediante la puesta en contacto de la quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria. La modulación puede ser inhibición (p.ej., reducción) o activación (p.ej., potenciación) de la actividad de quinasa. En la presente memoria se dan a conocer métodos de inhibición de la actividad de quinasa mediante la puesta en contacto de la quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria en solución. En la presente memoria se dan a conocer 60 métodos de inhibición de la actividad de quinasa mediante la puesta en contacto de una célula, tejido u órgano que expresa la quinasa de interés, con un compuesto proporcionado en la presente memoria. Se dan a conocer además en la presente memoria métodos de inhibición de la actividad de quinasa mediante la administración en el sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo. La actividad de quinasa puede inhibirse (p.ej., reducirse) en más de aproximadamente 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90%, al ponerla en contacto con un compuesto proporcionado en la presente memoria en comparación con la actividad de quinasa sin dicho contacto. La presente exposición se refiere 65

generalmente además a métodos de inhibición de la actividad de quinasa PI3K en un sujeto (incluyendo mamíferos, tales como seres humanos) mediante la puesta en contacto de dicho sujeto con una cantidad de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria suficiente para inhibir o reducir la actividad de la quinasa PI3K en dicho sujeto.

5 La quinasa puede ser una lípido-quinasa o una proteína-quinasa. La quinasa puede seleccionarse de entre una PI3 quinasa, incluyendo diferentes isoformas, tales como PI3 quinasa α , PI3 quinasa β , quinasa PI3 γ , quinasa PI3 δ , DNA-PK, mTOR, Abl, VEGFR, receptor de efrina B4 (EphB4); receptor de tirosina quinasa TEK (TIE2); tirosina quinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR, por sus siglas en inglés), RET, ATM, ATR, hSmg-1, Hck, Src, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), KIT, receptor de insulina (IR) e IGFR.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, un "trastorno mediado por PI3K" se refiere a una enfermedad o condición que implica una ruta de señalización aberrante mediada por PI3K. La presente exposición se refiere de manera general a un método de tratamiento de un trastorno mediado por PI3K en un sujeto, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria. En la presente memoria se da a conocer un método de tratamiento de un trastorno mediado por PI3K- δ o PI3K- γ en un sujeto, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria. En la presente memoria se da a conocer además un método para inhibir por lo menos uno de entre PI3K- δ y PI3K- γ , en el que el método comprende la puesta en contacto de una célula que expresa PI3K *in vitro* o *in vivo* con una cantidad eficaz de un compuesto o composición proporcionado en la presente memoria. Las PI3K se han asociado a un amplio abanico de condiciones, incluyendo la inmunidad, el cáncer y la trombosis (revisión en Vanhaesebroeck, B. *et al.*, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, DOI 10.1007/82_2010_65, 2010). Por ejemplo, las PI3K de clase I, particularmente las isoformas PI3K- γ y PI3K- δ , se expresan a nivel elevado en leucocitos y se han asociado a la inmunidad adaptativa e innata; de esta manera, se cree que estas isoformas de PI3Ks pueden ser importantes mediadores en trastornos inflamatorios y neoplasias malignas hematológicas (revisión en Harris, S.J. *et al.*, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 10(11):1151-62, 2009; Rommel C. *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.* 7(3):191-201, 2007; Durand CA *et al.*, *J. Immunol.* 183(9):5673-84, 2009; Dil N, Marshall AJ., *Mol. Immunol.* 46(10):1970-8, 2009; Al-Alwan MM *et al.*, *J. Immunol.* 178(4):2328-35, 2007; Zhang TT, *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 122(4):811-819.e2, 2008; Srinivasan L, *et al.*, *Cell* 139(3):573-86, 2009).

15 35 PI3K- γ es una PI3K de clase 1B que se asocia con las proteínas adaptadoras p101 y p84 (p87PIKAP) y señaliza canónicamente mediante los GPCR. Puede producirse la activación no canónica mediante receptores de tirosina quinasa y RAS. La PI3K- γ activada conduce a la producción de PIP3, que sirve de sitio de anclaje para proteínas efectoras posteriores, incluyendo AKT y BTK, llevando dichos enzimas a la membrana celular, en donde pueden activarse. Se ha propuesto una función de andamiaje para PI3K- γ y podría contribuir a la activación de la ruta 20 RAS/MEK/ERK. La interacción con la ruta RAS explica las actividades atribuidas a PI3K- γ sin actividad de quinasa en células o en animales. PI3K- γ resulta esencial para el funcionamiento de células y rutas inmunitarias. Las respuestas de quimoquinas (incluyendo IL-8, fMLP y C5a), que conducen a la migración de neutrófilos o monocitos, es dependiente de PI3K- γ (HIRSCH *et al.*, "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase and in Inflammation," *Science* 287:1049-1053 (2000); SASAKI *et al.*, "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration," *Science* 287:1040-1046 (2000); LI *et al.*, "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction," *Science* 287:1046-1049 (2000)). El requisito de migración de neutrófilos dependiente de PI3K- γ se demuestra en que no se desarrolla artritis en el modelo de transferencia sérica de artritis en ratones con inactivación de PI3K- γ (Randis *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 38(5), 1215-24, 2008). De manera similar, los ratones no llegan desarrollar inflamación celular e hiperreactividad de las vías respiratorias en el modelo 25 de asma inducido con ovoalbúmina (Takeda *et al.*, *J Allergy Clin. Immunol.*, 123, 805-12, 2009). Los ratones deficientes en PI3K- γ también presentan una función defectuosa de las células T ayudantes. La producción y proliferación de citoquinas de células T en respuesta a la activación se reduce y la eliminación vírica dependiente de células T ayudantes es defectuosa (Sasaki *et al.*, *Science*, 287, 1040-46, 2000). Los modelos de enfermedad inflamatoria dependiente de células T que incluyen EAE tampoco se desarrollan en ratones deficientes en PI3K- γ y ambos defectos, 30 de activación de las células T y de migración celular, podrían contribuir a la eficacia en dicho modelo (Comerfold, PLOS One, 7, e45095, 2012). El modelo de soriasis de imiquimod también se ha utilizado para demostrar la importancia de PI3K- γ en la respuesta inflamatoria. Mediante la utilización de ratones deficientes en PI3K- γ en dicho modelo, se bloquea la acumulación de células T $\gamma\delta$ en la piel, así como la maduración y migración de las células 35 dendríticas (ROLLER *et al.*, "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis," *J. Immunol.* 189:4612-4620, 2012). El papel de PI3K- γ en el tráfico celular también puede demostrarse en modelos oncológicos en los que la inflamación tumoral resulta 40 importante para el crecimiento y metástasis de los cánceres. En el modelo de carcinoma pulmonar de Lewis, la activación, migración y diferenciación de monocitos en tumores es defectuosa. Dicho defecto resulta en una reducción del crecimiento tumoral y una supervivencia extendida en ratones deficientes en PI3K- γ (Schmid *et al.*, *Cancer Cell*, 19, 715-27, 2011) o tras el tratamiento con inhibidores con diana en PI3K- γ . En el cáncer pancreático, PI3K- γ puede 45 expresarse inapropiadamente y en dicho cáncer de tumor sólido o en otros en los que PI3K- γ desempeña un papel

funcional, la inhibición de PI3K- γ puede resultar beneficiosa. La inhibición de PI3K- γ resulta prometedora para el tratamiento de las neoplasias malignas hemáticas. En un modelo de LLA-T que utiliza una inactivación dirigida a células T de P-Ten, tanto PI3K- δ como PI3K- γ resultan esenciales para el desarrollo completo de la enfermedad, tal como muestra la delección genética de ambos genes (Subramaniam *et al.* Cancer Cell 21, 459-472, 2012). Además, en dicho modelo LLA-T, el tratamiento con un inhibidor de molécula pequeña de ambas quinasas conduce a una supervivencia extendida de dichos ratones. En LLC, las redes de quimioquinas soportan un microambiente pseudofolicular que incluye células de tipo nodriza, células estromales y células T ayudantes. Las funciones de PI3K- γ en la señalización de quimioquinas y biología normales de las células Tsugieren que resulta valioso inhibir esta diana en la LLC (BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia," Curr. Mematol. Malig. Rep. 7:26-33, 2012). De acuerdo con lo anterior, los inhibidores de PI3K- γ resultan terapéuticamente interesantes para enfermedades del sistema inmune en las que resulta importante el tráfico celular y la función de las células T o las células mieloides. En oncología, pueden ser dianas los tumores sólidos dependientes de inflamación tumoral o los tumores con niveles elevados de expresión de PI3K- γ . Para los cánceres hemáticos, un papel especial para las isoformas PI3K- γ y PI3K- δ en el LLA-T y potencialmente en el LLC sugiere utilizar las PI3K en estas enfermedades.

Sin restringirse a ninguna teoría en particular, se ha demostrado que PI3K- γ desempeña funciones en la inflamación, la artritis, el asma, la alergia, la esclerosis múltiple (EM) y el cáncer, entre otros (p.ej., Ruckle *et al.*, Nature Rev., Drug Discovery 5, 903-18, 2006; Schmid *et al.*, "Myeloid cells in tumor inflammation," Vascular Cell, doi:10.1186/2045-824X-4-14, 2012. Por ejemplo, PI3K- γ funciona en múltiples rutas de señalización implicadas en la activación y migración de los leucocitos. Se ha mostrado que PI3K- γ impulsa la sensibilización y supervivencia de las células T CD4 $^{+}$ autorreactivas durante la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de EM. Al administrarlo desde la aparición de EAE, se ha demostrado que un inhibidor de PI3K- γ causa la inhibición y la reversión de la enfermedad clínica y la reducción de la desmielinización y patología celular en el SNC (Comerford *et al.*, PLOS One, 7, e45095, 2012). PI3K- γ también regula el desarrollo de los timocitos, la activación de las células T, la migración de los neutrófilos y el estallido oxidativo (Sasaki *et al.*, Science, 2000, 287, 1040-46). Además, se ha demostrado que la hiperreactividad alérgica de las vías respiratorias, la inflamación y el remodelado no desarrollan en ratones deficientes en PI3K- γ (Takeda *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 123, 805-12, 2009). Se ha demostrado que PI3K- γ resulta necesario para la producción inducida por quimioatrayentes de 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol y presenta un papel importante en la producción y quimiotaxis de superóxido inducida por quimioatrayentes en neutrófilos de ratón y en la producción de anticuerpos específicos de antígeno independientes de las células T compuestos de la cadena ligera λ de inmunoglobulina (Li *et al.*, Science, 2000, 287, 1046-49). Se ha informado de que PI3K- γ es una molécula de señalización crucial para la acumulación de macrófagos en la inflamación (Hirsch *et al.*, Science, 287, 1049-53, 2000). En cánceres, el bloqueo farmacológico o genético de p110 γ suprime la inflamación, el crecimiento y la metástasis de tumores implantados y espontáneos, sugiriendo que PI3K- γ podría ser una diana terapéutica importante en oncología (Schmid *et al.*, Cancer Cell, 19, 715-27, 2011). Por ejemplo, se ha demostrado que PI3K- γ presenta una acumulación elevada específica de tumor en el adenocarcinoma ductal pancreático (ADPD) en el ser humano, implicando una función de PI3K- γ en el cáncer pancreático (Edling *et al.*, Human Cancer Biology, 16(2), 4928-37, 2010).

PI3K- δ presenta funciones en las alteraciones de la señalización y desarrollo de las células B, producción de anticuerpos, función de las células T, diferenciación de Th1 y Th2 y degranulación de mastocitos y basófilos. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, PI3K- γ presenta funciones en la función de las células, reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, activación de los macrófagos, estallido oxidativo de los neutrófilos y migración de las células dendríticas. La inhibición de las isoformas PI3K- δ y/o PI3K- γ pueden resultar en eficacia contra la inflamación y el cáncer, p.ej., en artritis, asma, esclerosis múltiple (EM) y modelos tumorales. Por ejemplo, la deficiencia en PI3K- δ y/o PI3K- γ puede resultar en eficacia en modelos de artritis K/BxN (Kyburz *et al.*, Springer Semin. Immunopathology, 25, 79-90, 2003) o un modelo de transferencia en suero de artritis K/BxN (Randis *et al.*, Eur. J. Immunol., 38(5), 1215-24, 2008), en la que se muestra que el reconocimiento de los complejos inmunitarios depende tanto de PI3K- δ como de PI3K- γ , mientras que la migración celular es dependiente de PI3K- γ . La deficiencia en PI3K- δ o PI3K- γ también puede resultar en eficacia en un modelo murino de asma inducido por ovoalbúmina (OA) (Lee *et al.*, FASEB J., 20, 455-65, 2006; Takeda *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 123, 805-12, 2009), en el que se muestra que la inhibición de PI3K- δ o PI3K- γ inhibe la infiltración pulmonar inducida por ovoalbúmina y mejora la reactividad de las vías respiratorias. La deficiencia en PI3K- δ o PI3K- γ también puede resultar en eficacia en la encefalomielitis autoinmune experimental murina (modelo de EM), en la que se muestra que la delección de PI3K- γ podría proporcionar una mejor eficacia en comparación con la delección de PI3K- δ (Haylock-Jacob *et al.*, J. Autoimmunity, 36, 278-87, 2001; Comerford *et al.*, PLOS One, 7, e45095, 2012), incluyendo la reducción de la activación de las células T CD4 $^{+}$, la infiltración de leucocitos y respuestas de Th1/Th17, y la migración de las células dendríticas (Comerford, PLOS One, 7, e45095, 2012). Además, la inhibición de PI3K- γ también puede resultar en inflamación y crecimiento tumorales reducidos (p.ej., el modelo de carcinoma pulmonar de Lewis Schmid *et al.*, Cancer Cell, 19(6), 715-27, 2011). La delección de PI3K- γ combinada con la delección de PI3K- δ resulta en una supervivencia incrementada en la leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) (Subramaniam *et al.*, Cancer Cell, 21, 459-72, 2012). Los inhibidores de tanto PI3K- δ como PI3K- γ también se ha mostrado que resultan eficaces en la línea celular de LLA-T con delección de PTEN (MOLT-4). En ausencia de función supresora tumoral de fosfatasa PTEN, PI3K- δ o PI3K- γ por sí solas pueden prestar soporte al desarrollo de leucemia, mientras que la inactivación de ambas isoformas suprime la formación de tumores. De esta manera, los inhibidores de PI3K- δ y/o PI3K- γ pueden resultar útiles en el tratamiento de la inflamación, tal como artritis, asma alérgica y EM,

y en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, debido a efectos tales como reducciones en la inflamación asociada a tumores sólidos, la angiogénesis y la progresión tumoral.

La importancia de PI3K- δ en el desarrollo y funcionamiento de las células B ha sido corroborada en estudios de inhibidores y modelos genéticos. PI3K- δ es un importante mediador de la señalización de los receptores de las células B (BCR) y se encuentra antes de la activación de AKT, el flujo de calcio, PLC γ , la quinasa MAP, P70S6k y FOXO3a. PI3K- δ también resulta importante en la señalización de IL4R, SIP y CXCR5, y se ha demostrado que modula las respuestas a los receptores de tipo Toll 4 y 9. Los inhibidores de PI3K- δ han mostrado la importancia de PI3K- δ en el desarrollo de las células B (células de la zona marginal y B1), la activación, quimiotaxis, migración y transporte dirigido a tejido linfoide de las células B, y en el control del intercambio de clase de inmunoglobulina que conduce a la producción de IgE. Clayton E. *et al.*, *J. Exp. Med.* 196(6):753-63, 2002; Bilancio A. *et al.*, *Blood* 107(2):642-50, 2006; Okkenhaug K. *et al.*, *Science* 297(5583):1031-4, 2002; Al-Alwan MM *et al.*, *J. Immunol.* 178(4):2328-35, 2007; Zhang TT, *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 122(4):811-819.e2, 2008; SrinivasanL, *et al.*, *Cell* 139(3):573-86, 2009).

En las células T, se ha demostrado que PI3K- δ posee un papel en la señalización de receptores de células T y de citoquinas, y se encuentra anteriormente a AKT, PLC γ y GSK3b. En ratones con reactivación de deleción de PI3K- δ o de quinasas inactivas, o en estudios de inhibidores, se ha observado defectos en las células T, incluyendo de proliferación, activación y diferenciación, que conducen a una respuesta reducida de células T ayudantes 2 (TH2), defectos específicos de células T de memoria (reducción de DTH), defectos en el tráfico celular dependiente de antígenos y defectos en la quimiotaxis/migración a quimoquinas (p.ej., SIP, CCR7 y CD62L). (Garçon F. *et al.* *Blood* 111(3):1464-71, 2008; Okkenhaug K *et al.*, *J. Immunol.* 177(8):5122-8, 2006; Soond DR, *et al.*, *Blood* 115(11):2203-13, 2010; Reif K., *J. Immunol.* 173(4):2236-40, 2004; Ji H. *et al.*, *Blood* 110(8):2940-7, 2007; Webb LM, *et al.*, *J. Immunol.* 175(5):2783-7, 2005; Liu D, *et al.*, *J. Immunol.* 184(6):3098-105, 2010; Haylock-Jacobs S, *et al.*, *J. Autoimmun.* 36(3-4):278-87, 2011; Jarmin SJ, *et al.*, *J. Clin. Invest.* 118(3):1154-64, 2008).

Numerosas publicaciones apoyan las funciones de PI3K- δ y PI3K- γ en la diferenciación, mantenimiento y activación de células inmunitarias y malignas, tal como se describe en mayor detalle en la presente memoria.

Las isoformas PI3K- δ y PI3K- γ se expresan preferentemente en leucocitos, donde presentan funciones diferentes y no solapantes en el desarrollo y función de las células inmunitarias. Ver, p.ej., PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies," *Front. Immunol.* 3:256, 2012; BUITENHUIS *et al.*, "The role of the PI3k-PKB signaling module in regulation of hematopoiesis", *Cell Cycle* 8(4):560-566, 2009; HOELLENRIEGEL y BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia", *Oncotarget* 2(10):737-738, 2011; HIRSCH *et al.*, "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation", *Science* 287:1049-1053, 2000; LI *et al.*, "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction", *Science* 287:1046-1049, 2000; SASAKI *et al.*, "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration", *Science* 287:1040-1046, 2000; CUSHING *et al.*, "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases", *J. Med. Chem.* 55:8559-8581, 2012; MAXWELL *et al.*, "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease", *J. Autoimmun.* 38:381-391, 2012; HAYLOCK-JACOBS *et al.*, "PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation", *J. Autoimmun.* 36:278-287, 2011; SOOND *et al.*, "PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans", *Blood* 115(11):2203-2213, 2010; ROLLER *et al.*, "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis", *J. Immunol.* 189:4612-4620, 2012; CAMPS *et al.*, "Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis", *Nat. Med.* 11(9):936-943, 2005. Como enzimas clave en la señalización de leucocitos, PI3K- δ y PI3K- γ facilitan las funciones normales de células B, células T y células mieloides, incluyendo la diferenciación, la activación y la migración. Ver, p.ej., HOELLENRIEGEL and BURGER, "Phosphoinositide 3'-kinase delta: turning off BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia", *Oncotarget* 2(10):737-738, 2011; CUSHING *et al.*, "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases", *J. Med. Chem.* 55:8559-8581, 2012. La actividad de PI3K- δ o PI3K- γ resulta crítica para los modelos preclínicos de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Ver, p.ej., HIRSCH *et al.*, "Central Role for G Protein-Coupled Phosphoinositide 3-Kinase γ in Inflammation," *Science* 287:1049-1053, 2000; LI *et al.*, "Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in Chemoattractant-Mediated Signal Transduction", *Science* 287:1046-1049, 2000; SASAKI *et al.*, "Function of PI3K γ in Thymocyte Development, T Cell Activation, and Neutrophil Migration", *Science* 287:1040-1046, 2000; CUSHING *et al.*, "PI3K δ and PI3K γ as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases", *J. Med. Chem.* 55:8559-8581, 2012; MAXWELL *et al.*, "Attenuation of phosphoinositide 3-kinase δ signaling restrains autoimmune disease", *J. Autoimmun.* 38:381-391, 2012; HAYLOCK-JACOBS *et al.*, "PI3K δ drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation", *J. Autoimmun.* 36:278-287, 2011; SOOND *et al.*, "PI3K p110 δ regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans", *Blood* 115(11):2203-2213, 2010; ROLLER *et al.*, "Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) δ or PI3K γ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis", *J. Immunol.* 189:4612-4620, 2012; CAMPS *et al.*, "Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis", *Nat. Med.* 11(9):936-943, 2005. Dado el papel

clave de PI3K-δ y PI3K-γ en la función inmunitaria, los inhibidores de PI3K-δ y/o γ presentan un potencial terapéutico en las enfermedades inflamatorias o neoplásicas de tipo inmunitario.

5 P13K-δ y PI3K-γ resultan cruciales para el crecimiento y supervivencia de las neoplasias malignas de células B y T, y la inhibición de dichas isoformas podría limitar eficazmente estas enfermedades. Ver, p.ej., SUBRAMANIAM *et al.*, "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL", *Cancer Cell* 21:459-472, 2012; LANNUTTI *et al.*, "CAL-101 a p110δ selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability", *Blood* 117(2):591-594, 2011. PI3K-δ y PI3K-γ apoyan el crecimiento y la supervivencia de determinadas neoplasias malignas de células B mediante medicación de la señalización de BCR intracelular e interacciones entre las células tumorales y su microambiente. Ver, p.ej., PURI and GOLD, "Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory disease and B-cell malignancies," *Front. Immunol.* 3:256, 2012; HOELLENRIEGEL *et al.*, "The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia", *Blood* 118(13):3603-3612, 2011; BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia", *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33, 2012. La señalización incrementada de BCR es un mecanismo patológico central de las neoplasias malignas de células B y la activación de PI3K es una consecuencia directa de la activación de la ruta de BCR. Ver, p.ej., BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia", *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33, 2012; HERISHANU *et al.*, "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia", *Blood* 117(2):563-574, 2011; DAVIS *et al.*, "Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma," *Nature* 463:88-92, 2010; PIGHI *et al.*, "Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling", *Cell Oncol. (Dordr)* 34(2):141-153, 2011; RIZZATTI *et al.*, "Gene expression profiling of mantle cell lymphoma cells reveals aberrant expression of genes from the PI3K-AKT, WNT and TGFβ signaling pathways", *Brit. J. Haematol.* 130:516-526, 2005; MARTINEZ *et al.*, "The Molecular Signature of Mantle Cell Lymphoma Reveals Multiple Signals Favoring Cell Survival", *Cancer Res.* 63:8226-8232, 2003. Las interacciones entre las células B malignas y las células de soporte (p.ej., células estromales y células de tipo nodriza) en el microambiente tumoral resultan importantes para la supervivencia, proliferación, transporte dirigido y retención en los tejidos de las células tumorales. Ver, p.ej., BURGER, "Inhibiting B-Cell Receptor Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia", *Curr. Mematol. Malig. Rep.* 7:26-33, 2012; HERISHANU *et al.*, "The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia", *Blood* 117(2):563-574, 2011; KURTOVA *et al.*, "Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance", *Blood* 114(20): 4441-4450, 2009; BURGER *et al.*, "High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurselike cell cocultures and after BCR stimulation", *Blood* 113(13): 3050-3058, 2009; QUIROGA *et al.*, "B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with a novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R406", *Blood* 114(5):1029-1037, 2009. La inhibición de PI3K-δ,γ con un inhibidor en determinadas células B malignas puede bloquear la señalización de supervivencia intracelular mediada por BCR, así como interacciones clave con su microambiente que resultan críticas para su crecimiento.

10 40 PI3K-δ y PI3K-γ también desempeñan un papel directo en la supervivencia y proliferación de determinadas neoplasias malignas de células T. Ver, p.ej., SUBRAMANTAM *et al.*, "Targeting Nonclassical Oncogenes for Therapy in T-ALL", *Cancer Cell* 21:459-472, 2012. La actividad aberrante de PI3K-δ y PI3K-γ proporciona las señales necesarias para el desarrollo y crecimiento de determinadas neoplasias malignas de células T. Mientras que BTK se expresa en las células B, no se expresa en las células T, y por lo tanto, BTK no es una diana viable para el tratamiento de las neoplasias malignas de células T. Ver, p.ej., NISITANI *et al.*, "Posttranscriptional regulation of Bruton's tyrosine kinase expression in antigen receptor-stimulated splenic B cells", *PNAS* 97(6):2737-2742, 2000; DE WEERS *et al.*, "The Bruton's tyrosine kinase gene is expressed throughout B cell differentiation, from early precursor B cell stages preceding immunoglobulin gene rearrangement up to mature B cell stages", *Eur. J. Immunol.* 23:3109-3114, 1993; SMITH *et al.*, "Expression of Bruton's Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase Gene, BTK, Is Selectively Down-Regulated in T Lymphocytes and Plasma Cells", *J. Immunol.* 152:557-565, 1994. Los inhibidores de PI3K-δ y/o γ podrían presentar un potencial terapéutico único en las neoplasias malignas de células T.

15 45 50 55 60 65 En los neutrófilos, PI3K-δ, junto con PI3K-γ, contribuyen a las respuestas a complejos inmunitarios, señalización de FCyRII, incluyendo la migración y el estallido respiratorio de neutrófilos. Los neutrófilos humanos experimentan una rápida inducción de PIP3 en respuesta al receptor de péptido formilo (FMLP, sus siglas en inglés) o componente del complemento C5a (C5a) de una manera dependiente de PI3K-γ, seguido de un periodo de producción de Pip3 más prolongado que es dependiente de PI3K-δ y resulta esencial para el estallido respiratorio. La respuesta a los complejos inmunitarios es contribuida por PI3K-δ, PI3K-γ y PI3K-β, y es un mediador importante de daño en los tejidos en modelos de enfermedad autoinmunitaria (Randis TM *et al.*, *Eur. J. Immunol.* 38(5):1215-24, 2008; Pinho V., *J. Immunol.* 179(11):7891-8, 2007; Sadhu C. *et al.*, *J. Immunol.* 170(5):2647-54, 2003; Condliffe AM *et al.*, *Blood* 106(4):1432-40, 2005). Se ha informado de que, en determinadas enfermedades autoinmunitarias, podría participar la activación preferente de PI3K-β (Kulkarni *et al.*, *Immunology* 4(168):ra23: 1-11, 2011). También se ha informado de que los ratones deficientes en PI3K-β estaban altamente protegidos en un modelo dependiente de FcγR de formación de ampollas en la piel inducida por autoanticuerpos y parcialmente protegidos en un modelo dependiente de FcγR de

artritis inflamatoria, mientras que la deficiencia combinada de PI3K- β y PI3K- δ resultó en una protección prácticamente completa en la artritis inflamatoria (*Id.*).

- 5 En macrófagos recogidos de pacientes con enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EPOC), la reactividad a glucocorticoides puede restaurarse mediante el tratamiento de las células con inhibidores de PI3K- δ . Los macrófagos también se basan en PI3K- δ y PI3K- γ para las respuestas a complejos inmunitarios mediante la reacción Arthus (señalización de FC γ R y C5a) (Randis TM, *et al.*, Eur. J. Immunol. 38(5):1215-24; Marwick JA *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 179(7):542-8, 2009; Konrad S, *et al.*, J. Biol. Chem. 283(48):33296-303, 2008).
- 10 10 En mastocitos, el factor de células madre (SCF, por sus siglas en inglés) y la proliferación, diferenciación y función dependientes de IL-3 son dependientes de PI3K- δ , al igual que la quimiotaxis. El entrecruzamiento de alérgeno/IgE de FC γ R1 que resulta en la liberación de citoquinas y degranulación de los mastocitos resulta gravemente inhibida por el tratamiento con inhibidores de PI3K- δ , sugiriendo un papel para PI3K- δ en la enfermedad alérgica (Ali K *et al.*, Nature 431(7011):1007-11, 2004; Lee KS, *et al.*, FASEB J. 20(3):455-65, 2006; Kim MS, *et al.*, Trends Immunol. 29(10):493-501, 2008).
- 15 20 Las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) son dependientes tanto de PI3K- δ como de PI3K- γ para la migración eficiencia hacia quimoquinas, incluyendo CXCL10, CCL3, SIP y CXCL12, o en respuesta a LPS en el peritoneo (Guo H, *et al.*, J. Exp. Med. 205(10):2419-35, 2008; Tassi I, *et al.*, Immunity 27(2):214-27, 2007; Saudemont A, Proc. Natl. Acad. Sci. US A. 106(14):5795-800, 2009; Kim N, *et al.*, Blood 110(9):3202-8, 2007).
- 25 30 Las funciones de PI3K- δ y PI3K- γ en la diferenciación, mantenimiento y activación de las células inmunitarias apoyan un papel para dichos enzimas en trastornos inflamatorios que van desde las enfermedades autoinmunes (p.ej., artritis reumatoide y esclerosis múltiple) hasta los trastornos inflamatorios alérgicos, tales como asma y las enfermedades inflamatorias respiratorias, tal como EPOC. Se dispone de amplia evidencia en modelos animales experimentales, o puede evaluarse mediante la utilización de modelos animales reconocidos de la técnica.
- 35 35 Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de PI3K- δ y/o - γ presentan actividad antiinflamatoria en varios documentos nº WO 2009/088986, nº WO2009/088880 y nº WO 2011/008302. PI3K- δ se expresa en el tejido sinovial de AR (especialmente en el revestimiento sinovial, que contiene sinoviocitos de tipo fibroblástico (FLS, por sus siglas en inglés) y se ha demostrado que los inhibidores selectivos de PI3K- δ resultan eficaces en la inhibición del crecimiento y supervivencia de los sinoviocitos (Bartok *et al.*, Arthritis Rheum. 62 supl. 10:362, 2010). Se ha demostrado que varios inhibidores de PI3K- δ y - γ mejoran los síntomas artríticos (p.ej., hinchazón de articulaciones, reducción de los niveles de colágeno inducidos por suero, reducción de la patología y/o inflamación articular) en modelos reconocidos de la técnica para AR, tal como la artritis inducida por colágeno y la artritis inducida por adyuvante (documentos nº WO 2009/088986, nº WO2009/088880 y nº WO 2011/008302).
- 40 45 Se ha mostrado el papel de PI3K- δ en modelos de la respuesta dependiente de las células T, incluyendo el modelo DTH. En el modelo de encefalitis autoinmunitaria experimental (EAE) murina, los ratones doble mutantes PI3K- γ / δ son resistentes. Los inhibidores de PI3K- δ también se ha mostrado que bloquean la inducción y desarrollo de la enfermedad EAE de células TH-17 tanto *in vitro* como *in vivo* (Haylock-Jacobs, S. *et al.*, J. Autoimmunity 36(3-4):278-87, 2011).
- 50 55 55 El lupus sistémico eritematoso (LSE) es una enfermedad compleja que en diferentes estadios requiere células T de memoria, la expansión policlonal de células B y la diferenciación en células plasmáticas, y la respuesta inmunitaria innata a moléculas de patrón molecular asociado a daño endógeno (DAMPS, por sus siglas en inglés) y las respuestas inflamatorias a complejos inmunitarios mediante el sistema del complemento, así como los receptores de F_c. El papel de PI3K- δ y PI3K- γ juntos en estas rutas y los tipos celulares sugieren que el bloqueo con un inhibidor resultaría eficaz en dichas enfermedades. También se predice un papel para PI3K en el lupus en dos modelos genéticos de lupus. La delección de la fosfatasa y el homólogo de tensina (PTEN) conduce a un fenotipo similar al lupus, al igual que una activación transgénica de las PI3K de clase 1A, que incluye PI3K- δ . La delección de PI3K- γ en el modelo de lupus de clase 1A activado transgénicamente es protectora, y el tratamiento con un inhibidor selectivo para PI3K- γ en el modelo MLR/lpr murino de lupus mejora los síntomas (Barber, DF *et al.*, J. Immunol. 176(1): 589-93, 2006).
- 60 65 En la enfermedad alérgica, se ha demostrado mediante modelos genéticas y mediante tratamiento con inhibidores que PI3K- δ resulta esencial para la activación de mastocitos en un ensayo de anafilaxis cutánea pasiva (Ali K *et al.*, J. Immunol. 180(4):2538-44, 2008; Ali K, Nature 431(7011):1007-11. 2004). En una medida pulmonar de respuesta a complejos inmunitarios (reacción Arthus), un sujeto con inactivación de PI3K- δ es resistente, mostrando un defecto en la activación de macrófagos y producción de C5a. Los estudios de inactivación y los estudios con inhibidores para tanto PI3K- δ como PI3K- γ apoyan un papel para ambos enzimas en el modelo de inflamación e hiperreactividad de vías respiratorias alérgica inducida por ovoalbúmina (Lee KS *et al.*, FASEB J. 20(3):455-65, 2006). Las reducciones de la infiltración de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos, así como las citoquinas TH2 (IL4, IL5 e IL13), se observaron tanto en inhibidores específicos de PI3K- δ como dobles de PI3K- δ y PI3K- γ en el modelo de asma inducida con Ova (Lee KS *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 118(2):403-9, 2006).

5 Puede utilizarse la inhibición de PI3K-δ y PI3K-γ en el tratamiento de EPOC. En el modelo de ratón de exposición a humo de EPOC, la inactivación de PI3K-δ no desarrolla resistencia a glucocorticoides inducida por humo, mientras que sí la desarrollan los ratones de tipo salvaje y con inactivación de PI3K-γ. Una formulación inhalada de inhibidor doble de PI3K-δ y PI3K-γ bloqueó la inflamación en modelos de EPOC de LPS o humano según mediciones de la neutrofilia y resistencia a glucocorticoides (Doukas J. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 328(3):758-65, 2009).

10 Las PI3K de clase I, particularmente isoformas PI3K-δ y PI3K-γ también están asociadas a cánceres (revisión en, p.ej., Vogt PK *et al.*, *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 347:79-104, 2010; Fresno Vara, JA *et al.*, *Cancer Treat Rev.* 30(2):193-204, 2004; Zhao, L y Vogt, PK., *Oncogene* 27(41):5486-96, 2008). Se ha demostrado que los inhibidores de PI3K, p.ej., PI3K-δ y/o PI3K-γ, presentan actividad anticáncer (p.ej., Courtney, KD *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 28(6):1075-1083, 2010); Markman, B *et al.*, *Ann. Oncol.* 21(4):683-91, 2010; Kong, D and Yamori, T, *Curr. Med. Chem.* 16(22):2839-54, 2009; Jimeno, A *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 27:156s (supl.; resumen 3542, 2009); Flinn, IW *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 27:156s (supl.; resumen 3543, 2009); Shapiro, Get *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 27:146s (supl.; resumen 3500, 2009); Wagner, AJ *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 27:146s (supl.; resumen 3501, 2009); Vogt, PK *et al.*, *Virology* 344(1):131-8, 2006; Ward, S *et al.*, *Chem. Biol.* 10(3):207-13, 2003; documentos nº WO 2011/041399, nº US 2010/0029693, nº US 2010/0305096 y nº US 2010/0305084).

20 15 La presente exposición se refiere a un método de tratamiento del cáncer. Entre los tipos de cáncer que pueden tratarse con un inhibidor de PI3K (particularmente PI3K-δ y/o PI3K-γ) se incluyen, p.ej., la leucemia, la leucemia linfocítica crónica y la leucemia mieloide aguda (p.ej., Salmena, L *et al.*, *Cell* 133:403-414, 2008; Chapuis, N *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 16(22):5424-35, 2010; Khwaja, A, *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 347:169-88, 2010); linfoma, p.ej., linfoma no de Hodgkin (p.ej., Salmena, L *et al.*, *Cell* 133:403-414, 2008); cáncer pulmonar, p.ej., cáncer pulmonar de células no pequeñas (p.ej., Herrera, VA *et al.*, *Anticancer Res.* 31(3):849-54, 2011); melanoma (p.ej., Haluska, F *et al.*, *Semin. Oncol.* 34(6):546-54, 2007); cáncer de próstata (p.ej., Sarker, D *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 15(15):4799-805, 2009); glioblastoma (p.ej., Chen, JS *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 7:841-850, 2008); cáncer endometrial (p.ej., Bansal, Net *et al.*, *Cancer Control.* 16(1):8-13, 2009); cáncer pancreático (p.ej., Furukawa, T, *J. Gastroenterol.*, 43(12):905-11, 2008); carcinoma de células renales (p.ej., Porta, C and Figlin, RA, *J. Urol.*, 182(6):2569-77, 2009); cáncer colorrectal (p.ej., Saif, MW and Chu, E, *Cancer J.* 16(3):196-201, 2010); cáncer de mama (p.ej., Torbett, NE *et al.*, *Biochem J.* 415:97-100, 2008) y cáncer ovárico (p.ej., Mazzoletti, M y Broggini, M, *Curr. Med. Chem.* 17(36):4433-47, 2010).

30 35 Numerosas publicaciones apoyan un papel de PI3K-δ y PI3K-γ en el tratamiento de cánceres hemáticos. PI3K-δ y PI3K-γ se expresan a nivel elevado en el compartimiento heme, y algunos tumores sólidos, incluyendo de próstata, mama y glioblastomas (Chen J.S. *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 7(4):841-50, 2008; Ikeda H. *et al.*, *Blood* 116(9):1460-8, 2010).

40 45 En cánceres hemáticos, incluyendo la leucemia mieloide aguda (LMA), mieloma múltiple (MM) y leucemia linfocítica crónica (LLC), la sobreexpresión y activación constitutiva de PI3K-δ apoya el modelo de que la inhibición de PI3K-δ resultaría terapéutica (Billottet C. *et al.*, *Oncogene* 25(50):6648-59, 2006; Billottet C. *et al.*, *Cancer Res.* 69(3):1027-36, 2009; Meadows, SA, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de dic., 2010; Orlando, FL; Ikeda H. *et al.*, *Blood* 116(9):1460-8, 2010; Herman SE *et al.*, *Blood* 116(12):2078-88, 2010; Herman SE *et al.*, *Blood* 117(16):4323-7, 2011).

50 55 La presente exposición se refiere a un método de tratamiento de cánceres hemáticos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, leucemia mieloide aguda (LMA), mieloma múltiple (MM) y leucemia linfocítica crónica (LLC).

60 65 Se evaluó un inhibidor de PI3K-δ (CAL-101) en un ensayo de fase 1 en pacientes con neoplasias malignas hemáticas y mostró actividad en LLC en pacientes con características de mal pronóstico. En la LLC, la inhibición de PI3K-δ no solo afecta a las células tumorales directamente, sino que también afecta a la capacidad de las células tumorales de interactuar con su microambiente. Dicho microambiente incluye el contacto y factores de células estromales, células T, células de tipo nodriza, así como otras células tumorales. CAL-101 suprime la expresión de los factores derivados de células estromales y células T, incluyendo CCL3, CCL4 y CXCL13, así como la capacidad de las células tumorales de LLC de responder a dichos factores. El tratamiento de CAL-101 en pacientes de LLC induce una rápida reducción de los ganglios linfáticos y la redistribución de los linfocitos en la circulación y afecta a señales de supervivencia tónicas mediante el BCR, conduciendo a una viabilidad celular reducida y a un incremento de la apoptosis. El tratamiento con el agente único CAL-101 también era activo en el linfoma de células del manto y en el linfoma no de Hodgkin no refractario (Furman RR *et al.*, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de dic., 2010; Orlando, FL; Hoellenriegel, J, *et al.*, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de dic., 2010; Orlando, FL; Webb, HK, *et al.*, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de dic., 2010; Orlando, FL; Meadows, *et al.*, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de dic., 2010; Orlando, FL; Lannutti BJ, *et al.*, *Blood* 117(2):591-4, 2011).

70 75 Los inhibidores de PI3K-δ han mostrado actividad contra los gliomas positivos para PI3K-δ *in vitro* (Kashishian A, *et al.*, póster presentado en: The American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting; 2-6 de abril, 2011; Orlando, FL). PI3K-δ es la isoforma de PI3K que está más comúnmente activada en tumores en los que el supresor

tumoral PTEN está mutado (Ward S, *et al.*, *Chem. Biol.* 10(3):207-13, 2003). En dicho subgrupo de tumores, el tratamiento con inhibidor de PI3K-δ solo o en combinación con un agente citotóxico puede resultar eficaz.

Otro mecanismo para que los inhibidores de PI3K-δ presenten un efecto en tumores sólidos implica la interacción de las células tumorales con su microambiente. PI3K-δ, PI3K-γ y PI3K-β se expresan en las células inmunitarias que infiltran los tumores, incluyendo linfocitos infiltrantes tumorales, macrófagos y neutrófilos. Los inhibidores de PI3K-δ pueden modificar la función de dichas células inmunitarias asociadas a tumor y cómo responden a señales del estroma, del tumor y de unas a otras, y de esta manera afectar a células tumorales y a la metástasis (Hoellenriegel, J, *et al.*, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de dic., 2010; Orlando, FL).

P13K-δ también se expresa en células endoteliales. Se ha mostrado que los tumores en los ratones tratados con inhibidores selectivos de PI3K-δ se eliminan más fácilmente mediante terapia de radiación. En dicho mismo estudio, la formación de la red capilar resulta perjudicada por el inhibidor de PI3K y se ha planteado que dicho defecto contribuye a la mayor capacidad de eliminación de la radiación. Los inhibidores de PI3K-δ pueden afectar al modo en que los tumores interactúan con su microambiente, incluyendo células estromales, células inmunitarias y células endoteliales y resultar terapéutico por sí solo o junto con otra terapia (Meadows S.A. *et al.*, artículo presentado en: 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de dic., 2010; Orlando, FL; GengL *et al.*, *Cancer Res.* 64(14):4893-9, 2004).

La presente exposición se refiere a un método de tratamiento o prevención de un cáncer o enfermedad, tal como la neoplasia maligna hemática, o un tipo o subtipo específico de cáncer o enfermedad, tal como un tipo o subtipo específico de neoplasia maligna hemática, con un inhibidor selectivo de PI3K-γ, en el que los efectos adversos asociados a la administración de inhibidores de otra u otras isoformas de PI3K (p.ej., PI3K-α y/o PI3K-β) resultan reducidos. En la presente memoria se da a conocer un método de tratamiento o prevención de un cáncer o enfermedad, tal como neoplasia maligna hemática, o un tipo o subtipo específico de cáncer o enfermedad, tal como un tipo o subtipo específico de neoplasia maligna hemática, con un inhibidor selectivo de PI3K-γ, a una dosis más baja (p.ej., en aproximadamente 10%, en aproximadamente 20%, en aproximadamente 30%, en aproximadamente 40%, en aproximadamente 50%, en aproximadamente 60%, en aproximadamente 70% o en aproximadamente 80%) en comparación con el tratamiento con un inhibidor no selectivo de PI3K-γ o menos selectivo de PI3K-γ (p.ej., un pan-inhibidor de PI3K, p.ej., inhibidor de PI3K-α, β, δ y γ).

Se informa de la función de la ruta de PI3K-γ en la estimulación del tráfico de células mieloides a tumores y el papel del bloqueo de p100γ en la supresión de la inflamación y crecimiento tumorales en el cáncer de mama, el cáncer pancreático y el cáncer pulmonar, por ejemplo, en Schmid *et al.*, *Cancer Cell* 19, 715-727, 2011. La presente exposición se refiere a un método de tratamiento o prevención del cáncer pancreático con un inhibidor de PI3K. En la presente memoria se da a conocer un método de tratamiento o prevención del cáncer de mama con un inhibidor de PI3K. En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o prevención del cáncer pulmonar con un inhibidor de PI3K. El inhibidor de PI3K puede ser un inhibidor de PI3K-γ, selectivo o no selectivo para otra u otras isoformas de PI3K. El inhibidor de PI3K puede ser un inhibidor selectivo de PI3K-γ.

Sin limitarse a una teoría en particular, la inhibición selectiva de la isoforma PI3K-γ puede proporcionar un régimen de tratamiento en el que los efectos adversos asociados a la administración de un inhibidor no selectivo de PI3K se minimizan o se reducen. Sin limitarse a una teoría en particular, la inhibición selectiva de la isoforma PI3K-δ puede proporcionar un régimen de tratamiento en el que los efectos adversos asociados a la administración de un inhibidor no selectivo de PI3K se minimizan o se reducen. Sin limitarse a una teoría en particular, la inhibición selectiva de las isoformas PI3K-δ y γ puede proporcionar un régimen de tratamiento en el que los efectos adversos asociados a la administración de un inhibidor no selectivo de PI3K se minimizan o se reducen. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los efectos adversos pueden reducirse evitando la inhibición de otras isoformas (p.ej., α o β) de PI3K.

El efecto adverso puede ser hiperglucemia. El efecto adverso puede ser erupción. El efecto adverso puede ser una fertilidad masculina disminuida que puede resultar de la inhibición de la isoforma β de PI3K (ver, p.ej., Ciraolet *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, 21: 704-711, 2010). El efecto adverso puede ser toxicidad testicular que puede resultar de la inhibición de PI3K-β (ver, p.ej., Wisler *et al.*, Amgen SOT, ID de resumen nº 2334 (2012)). El efecto adverso puede ser letalidad embrionaria (ver, p.ej., Bi *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 274: 10963-10968, 1999). El efecto adverso puede ser una agregación plaquetaria defectuosa (ver, p.ej., Kulkarni *et al.*, *Science*, 287: 1049-1053, 2000). El efecto adverso puede ser neutrófilos funcionalmente defectuosos (id.).

El inhibidor de PI3K-γ puede modular selectivamente la isoforma gamma de la fosfatidilinositol-3 quinasa (quinasa PI3). El inhibidor de PI3K-γ puede inhibir selectivamente la isoforma gamma sobre la isoforma alfa, beta o delta. El inhibidor de PI3K-γ puede inhibir selectivamente la isoforma gamma sobre la isoforma alfa o beta. El inhibidor de PI3K-γ puede inhibir selectivamente la isoforma gamma sobre las isoformas alfa, beta y delta. El inhibidor de PI3K-γ puede inhibir selectivamente la isoforma gamma sobre las isoformas alfa y beta. El inhibidor de PI3K-γ puede inhibir selectivamente la isoforma gamma sobre las isoformas alfa y beta, aunque la isoforma delta. A título de ejemplo no limitativo, la relación de selectividad puede ser superior a un factor de aproximadamente 10, superior a un factor de aproximadamente 50, superior a un factor de aproximadamente 100, superior a un factor de aproximadamente 200,

superior a un factor de aproximadamente 400, superior a un factor de aproximadamente 600, superior a un factor de aproximadamente 800, superior a un factor de aproximadamente 1000, superior a un factor de aproximadamente 15.000, superior a un factor de aproximadamente 2000, superior a un factor de aproximadamente 5.000, superior a un factor de aproximadamente 10.000 o superior a un factor de aproximadamente 20.000, en el que la selectividad puede medirse mediante la relación de valores de IC_{50} , entre otros medios. La selectividad de la isoforma gamma de PI3K sobre otra isoforma de PI3K puede medirse mediante la relación del valor de IC_{50} contra la otra isoforma de PI3K respecto al valor de IC_{50} contra la isoforma gamma de PI3K. La actividad de IC_{50} de la isoforma gamma de la quinasa PI3 de un compuesto tal como se da a conocer en la presente memoria puede ser inferior a aproximadamente 1.000 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 10 nM o inferior a aproximadamente 1 nM. Por ejemplo, un compuesto que inhibe selectivamente una isoforma de PI3K sobre otra isoforma de PI3K presenta una actividad por lo menos 2X contra una primera isoforma respecto a la actividad del compuesto contra la segunda isoforma (p.ej., por lo menos aproximadamente 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X o 1.000X).

La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento de la artritis reumatoide o asma en un sujeto, o para reducir los síntomas asociados a la artritis reumatoide o un síntoma asociado al asma en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de PI3K- γ en un sujeto que lo necesita, en el que se reduce uno o más de los efectos adversos asociados a la administración de inhibidores de otra u otras isoformas de PI3K. La otra u otras isoformas de PI3K pueden ser PI3K- α , PI3K- β y/o PI3K- δ . La otra u otras isoformas de PI3K pueden ser PI3K- α y/o PI3K- β . El método puede ser para tratar la artritis reumatoide en un sujeto, o para reducir un síntoma asociado a artritis reumatoide en un sujeto. El método puede ser para tratar el asma en un sujeto, o para reducir un síntoma asociado a asma en un sujeto.

Entre los pacientes que pueden tratarse con un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados marcados con un isótopo farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, según los métodos dados a conocer en la presente memoria se incluyen, por ejemplo, aunque sin limitarse a ellos, pacientes que se ha diagnosticado que presentan cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, tal como carcinoma de células transicionales en carcinoma de vejiga urinaria o urotelial; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple (MM) y síndrome mielodisplásico (SMD); cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP); cáncer de piel, tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas; cáncer renal; linfoma, tal como linfoma de células B grandes difusas; cánceres inducidos por virus; cáncer cervical y cáncer testicular.

Entre los pacientes que pueden tratarse con compuestos proporcionados en la presente memoria o sal, solvato de éster, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, según los métodos dados a conocer en la presente memoria se incluyen, por ejemplo, pacientes que se ha diagnosticado que presentan condiciones que incluyen, aunque sin limitación, adenocarcinoma, cáncer de glándulas adrenales, angiosarcoma (p.ej., linfangiosarcoma y linfangioendoteliosarcoma), cáncer de mama, cáncer cerebral, cáncer cervical, cordoma, cáncer colorrectal, endoteliosarcoma, cáncer endometrial, cáncer gástrico, tumor estromal gastrointestinal (TSGI), cáncer de cabeza y cuello (p.ej., carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer renal (p.ej., carcinoma de células renales), cáncer hepático (p.ej., cáncer hepatocelular (CHC) y hepatoma maligno), cáncer de pulmón (p.ej., carcinoma broncogénico, cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)), leucemia (p.ej., leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia de células pilosas (LCP) y macroglobulinemia de Waldenström (MW); linfomas de células T periféricas (LCTP), leucemia/linfoma de células T adultas (LTA), linfoma de células T cutáneas (LCTC), leucemia linfocítica granular grande (LGG), leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC)), linfoma (p.ej., linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no de Hodgkin (LNH), linfoma folicular, linfoma de células B grandes difusas (LCBGD), linfoma de células del manto (LCM)), leiomirosarcoma (LMS), mastocitosis, mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (SMD), mesotelioma, trastorno mieloproliferativo (TMP), cáncer neuroendocrino, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de la piel (p.ej., carcinoma de células escamosas (CSC), carcinoma de células basales (CCB)), sarcoma de tejidos blandos (p.ej., liposarcoma, condrosarcoma y mixosarcoma), cáncer testicular y macroglobulinemia de Waldenström.

Sin limitarse a ninguna teoría en particular, el cáncer o enfermedad bajo tratamiento o prevención, tal como un trastorno hemático o neoplasia maligna hemática, puede presentar un nivel de expresión elevado de una o más isoformas de PI3k (p.ej., PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ , o PI3K- γ , o una combinación de ellas). El cáncer o enfermedad que puede tratarse o prevenirse mediante métodos, composiciones o kits dados a conocer en la presente memoria puede incluir un trastorno hemático o una neoplasia maligna hemática, incluyendo, aunque sin limitación, trastorno mieloide, trastorno linfoide, leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (EMP), trastorno de mastocitos y mieloma (p.ej., mieloma múltiple), entre otros. El trastorno hemático o la neoplasia maligna hemática puede incluir, aunque sin limitación, leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA de células T (LLA-T), LLA de células B (LLA-B), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), LMC de fase de blastocitos, linfoma linfocítico pequeño (LLCP), LLC/LLCP, LLC de fase de blastocitos, linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no de Hodgkin (LNH), LNH de células B, LNH de células T, LNH indolente (LNHi), linfoma de células B

grandes difusas (LCBGD), linfoma de células del manto (LCM), LNH de células B agresivo, linfoma de células B (LCB), síndrome de Richter (SR), linfoma de células T (LCT), linfoma de células T periférico (LCTP), linfoma de células T cutáneo (LCTC), micosis fungoide transformada, síndrome de Sézary, linfoma de células grandes anaplásicas (LCGA), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldenström (MW), linfoma linfoplasmacítico, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple (MM), amiloidosis, EMP, trombocitosis esencial (TE), mielofibrosis (MF), policitemia verdadera (PV), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome mielodisplásico (SMD), linfoma angioinmunoblastico, SMD de alto riesgo y SMD de bajo riesgo. La neoplasia maligna hemática puede ser recidivante. La neoplasia maligna hemática puede ser refractaria. El cáncer o enfermedad puede encontrarse en un paciente pediátrico (incluyendo un paciente infantil). El cáncer o enfermedad puede encontrarse en un paciente adulto. El tratamiento o prevención de un cáncer o enfermedad mediante métodos, composiciones o kits dados a conocer en la presente memoria se comentan en mayor detalle en otro sitio de la presente memoria.

El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC/LLCP. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC de fase de blastocito. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLCP.

El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNH. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCBGD. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNH de células B (p.ej., LNH de células B agresivo). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCM. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser SR. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LMA. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser MM. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA-T. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA-B. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCT. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCGA. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser leucemia. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma de células T. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser SMD (p.ej., SMD de grado bajo). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser EMP. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser un trastorno de los mastocitos. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma de Hodgkin (LH). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma no de Hodgkin. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCTP. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCTC (p.ej., micosis fungoide o síndrome de Sézary). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser MW. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LMC. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LF. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser micosis fungoide transformada. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser síndrome de Sézary. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser leucemia de células T aguda. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser leucemia de células B aguda. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma de Burkitt. El cáncer o neoplasia maligna hemática pueden ser neoplasmas mieloproliferativos. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma esplénico de la zona marginal. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma nodal de la zona marginal. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma nodal de la zona marginal.

El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma de células B. La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control de un linfoma de células B, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo. En la presente memoria se proporciona además un método de tratamiento o mitigación de uno o más de los síntomas asociados a un linfoma de células B, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo. El linfoma de células B puede ser LNH. El linfoma de células B puede ser linfoma folicular. El linfoma de células B puede ser macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmacítico). El linfoma de células B puede ser linfoma de la zona marginal (LZM). El linfoma de células B puede ser LCM. El linfoma de células B puede ser LH. El linfoma de células B puede ser LNH. El linfoma de células B puede ser LCBGD. El linfoma de células B puede ser linfoma de Richters.

El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma de células T. La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control de un linfoma de células T, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo. En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o mitigación de uno o más de los síntomas asociados a un linfoma de células T, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo. El linfoma de células T puede ser linfoma de células T periféricas (LCTP). El linfoma de células T puede ser linfoma de células T cutáneas (LCTC).

El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser síndrome de Sézary. La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control de síndrome de Sézary, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo. En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o mitigación de uno o más de los síntomas asociados al síndrome de Sézary, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo. Entre los síntomas asociados al síndrome de Sézary se

5 incluyen, aunque sin limitarse a ellos, epidermotropismo por linfocitos CD4⁺ neoplásicos, microabscesos de Pautrier, eritroderma, linfadenopatía, células T atípicas en la sangre periférica y hepatoesplenomegalia. La cantidad terapéuticamente eficaz para tratar o controlar el síndrome de Sézary puede ser de entre aproximadamente 25 mg y 75 mg administrados dos veces al día. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 75 mg, de entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 65 mg, de entre aproximadamente 45 mg y aproximadamente 60 mg, de entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 50 mg, o de entre aproximadamente 55 mg y aproximadamente 65 mg, cada una de las cuales se administra dos veces al día. La cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 60 mg, administrados dos veces al día.

- 10 10 El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser recidivante. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser refractario. El cáncer bajo tratamiento o prevención puede ser un subtipo específico de cáncer indicado en la presente memoria. La neoplasia maligna hemática bajo tratamiento o prevención puede ser un subtipo específico de neoplasia maligna hemática indicado en la presente memoria. Determinadas clasificaciones de tipo o subtipo de cáncer o neoplasia maligna hemática dado a conocer en la presente memoria son conocidas de la técnica. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que muchos de los cánceres que se vuelven recidivantes o refractarios desarrollan resistencia a una terapia anterior particular administrada para tratar los cánceres. De esta manera, sin limitarse a ninguna teoría en particular, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede proporcionar una terapia de segunda línea mediante la provisión de un mecanismo alternativo para tratar los cánceres diferentes de los mecanismos utilizados por determinadas terapias anteriores. De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se proporciona un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en el que el cáncer o neoplasia maligna hemática es recidivante o refractario después de una terapia anterior.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
- El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNHi refractario. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC refractaria. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser SLL refractario. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser refractario a la terapia de rituximab. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser refractario a la quimioterapia. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser refractario a radioinmunoterapia (RIT). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNHi, LF, esplénico de la zona marginal, nodal de la zona marginal, extranodal de la zona marginal o LLCP. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser refractario a la terapia de rituximab, quimioterapia y/o RIT.

El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser linfoma y el cáncer puede ser recidivante o refractario al tratamiento con un inhibidor de BTK, tal como, aunque sin limitación, ibrutinib. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC y el cáncer puede ser recidivante o refractario al tratamiento con un inhibidor de BTK, tal como, aunque sin limitación, ibrutinib y AVL-292.

La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento de un trastorno de inflamación, incluyendo enfermedades autoinmunes en un sujeto. El método comprende la administración en dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria. Entre los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, encefalomielitis diseminada aguda (EMDA), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad de la piel autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, síndrome de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclono-mioclono (SOM), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, soriasis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), anemia hemolítica autoinmune cálida, granulomatosis de Wegener, alopecia universal (p.ej., alopecia inflamatoria), enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerosa, vitíligo y vulvodinia. Entre otros trastornos se incluyen los trastornos de la resorción ósea y la trombosis.

55 La inflamación adopta muchas formas e incluye, aunque sin limitación, la inflamación aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plástica, productora, proliferante, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplástico, seroso, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerosa.

60 Entre las condiciones inflamatorias ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, inflamación asociada a acné, anemia (p.ej., anemia aplásica y anemia autoinmune hemolítica), asma, arteritis (p.ej., poliarteritis, arteritis temporal, periarteritis nodosa y arteritis de Takayasu), artritis (p.ej., artritis cristalina, osteoartritis, artritis soriática, recaída de la gota, artritis gotosa, artritis reactiva, artritis reumatoide y artritis de Reiter), espondilitis anquilosante, amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunes, alergias o reacciones alérgicas, atherosclerosis, bronquitis, bursitis, prostatitis crónica, conjuntivitis, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

- 5 dermatomiositis, diverticulitis, diabetes (p.ej., diabetes mellitus de tipo 1 y diabetes mellitus de tipo 2), una condición cutánea (p.ej., soriasis, eccema, quemaduras, dermatitis y prurito (picor)), endometriosis, síndrome de Guillain-Barré, infección, enfermedad cardiaca isquémica, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, gingivitis, hipersensibilidad, cefaleas (p.ej., cefaleas migrañas y cefaleas de tensión), íleo (p.ej., íleo postoperatorio e íleo durante la sepsis), púrpura trombocitopénica idiopático, cistitis intersticial (síndrome de vejiga doloroso), trastorno gastrointestinal (p.ej., seleccionado de entre úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, sangrado gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (p.ej., esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica y colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE, o GERD, por sus siglas en inglés), enfermedad intestinal inflamatoria (EII) (p.ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de diversión, síndrome de Behcet y colitis indeterminada) y síndrome intestinal inflamatorio (SII)), lupus, esclerosis múltiple, morfea, miastenia grave, isquemia miocárdica, síndrome nefrótico, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, úlceras pépticas, polimiositis, cirrosis biliar primaria, neuroinflamación asociada a trastornos cerebrales (p.ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer), prostatitis, inflamación crónica asociada a la lesión por radiación craneal, enfermedad inflamatoria pélvica, polimialgia reumática, lesión por reperfusión, enteritis regional, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, esclerodema, sarcoidosis, espondiloartropatías, síndrome de Sjögren, tiroiditis, rechazo del trasplante, tendonitis, traumatismos o lesiones (p.ej., quemadura por congelación, irritantes químicos, toxinas, cicatrización, quemaduras y lesiones físicas), vasculitis, vitílico y granulomatosis de Wegener. El trastorno inflamatorio puede seleccionarse de entre artritis (p.ej., artritis reumatoide), enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome intestinal inflamatorio, asma, soriasis, endometriosis, cistitis intersticial o prostatitis. La condición inflamatoria puede ser una condición inflamatoria aguda (p.ej., por ejemplo, inflamación resultante de infección). La condición inflamatoria puede ser una condición inflamatoria crónica (p.ej., condiciones resultantes de asma, artritis y enfermedad intestinal inflamatoria). Los compuestos también pueden resultar útiles en el tratamiento de la inflamación asociada a traumatismo y mialgia no inflamatoria.
- 25 Entre los trastornos inmunitarios, tales como los trastornos autoinmunes, se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, enfermedades articulares degenerativas, tales como osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, espondilitis no diferenciada, enfermedad de Behcet, anemias autoinmunes hemolíticas, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, hombro doloroso agudo, artritis soriática y juvenil), asma, ateroesclerosis, osteoporosis, bronquitis, tendonitis, bursitis, condiciones de la piel (p.ej., soriasis, eccema, quemaduras, dermatitis y prurito (picor)), enuresis, enfermedad eosinofílica, trastorno gastrointestinal (p.ej., seleccionada de entre úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, sangrado gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicas (p.ej., esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica y colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE, o GERD, por sus siglas en inglés), enfermedad intestinal inflamatoria (EII) (p.ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de diversión, síndrome de Behcet y colitis indeterminada) y síndrome intestinal inflamatorio (EII)), policondritis recidivante (p.ej., policondritis atrófica y policondromalacia sistémica) y trastornos mejorados por un agente gastroprotector (p.ej., íleo, íleo postoperatorio e íleo durante sepsis; enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE, o GERD, por sus siglas en inglés); esofagitis eosinofílica, gastroparesis, tal como gastroparesis diabética; intolerancias alimentarias y alergias alimentarias y otros trastornos intestinales funcionales, tales como dispepsia no ulcerosa (DNU) y dolor torácico no cardiaco (DTNC, incluyendo la costocondritis)). La presente exposición se refiere a un método de tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes, que comprende administrar en un sujeto (p.ej., un mamífero) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, que inhibe selectivamente PI3K-δ y/o PI3K-γ, en comparación con todas las demás quinasas PI3 de tipo I. Dicha inhibición selectiva de PI3K-δ y/o PI3K-γ puede resultar ventajosa para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones indicadas en la presente memoria. Por ejemplo, la inhibición selectiva de PI3K-δ y/o PI3K-γ puede inhibir las respuestas inflamatorias asociadas a enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseable, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, asma, enfisema, alergia, dermatitis alérgica, artritis reumatoide, soriasis, lupus eritematoso, anafilaxis o enfermedad del injerto contra el huésped. La inhibición selectiva de PI3K-δ y/o PI3K-γ puede proporcionar además una reducción de la respuesta inflamatoria o inmune no deseable sin una reducción concomitante de la capacidad de reducir una infección bacteriana, vírica y/o fúngica. La inhibición selectiva de tanto PI3K-δ como PI3K-γ puede resultar ventajosa para inhibir la respuesta inflamatoria en el sujeto en un mayor grado que el que proporcionarían inhibidores que inhiben selectivamente PI3K-δ o PI3K-γ solamente. En un aspecto, uno o más de los métodos de la invención resultan eficaces para reducir la producción de anticuerpos específicos de antígeno *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces o aproximadamente 1.000 veces o más. En otro aspecto, uno o más de los métodos de la invención resultan eficaces para reducir la producción de IgG3 y/o IgGM específicos de antígeno *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces o aproximadamente 1.000 veces o más.
- 60 65 Uno o más de los métodos dados a conocer en la presente memoria pueden resultar eficaces en la mejora de los síntomas asociados a la artritis reumatoide, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, una reducción de la hinchazón

de las articulaciones, una reducción de los niveles séricos anticolágeno y/o una reducción de la patología articular, tal como resorción ósea, daño a los cartílagos, pannus y/o inflamación. Los métodos dados a conocer en la presente memoria pueden resultar eficaces para reducir la inflamación de tobillo en por lo menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, o 60%, o aproximadamente 75% a 90%. Los métodos dados a conocer en la presente memoria pueden resultar eficaces para reducir la inflamación de tobillo en por lo menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, o 60%, o aproximadamente 75% a 90% o más. Los métodos dados a conocer en la presente memoria pueden resultar eficaces para reducir los niveles séricos de anticolágeno de tipo II en por lo menos aproximadamente 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 30%, 50%, 60%, 75%, 80%, 86% o 87%, o de aproximadamente 90% o más. Los métodos dados a conocer en la presente memoria pueden resultar eficaces para reducir las puntuaciones histopatológicas de tobillo en por lo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80% o 90% o más. Los métodos dados a conocer en la presente memoria pueden resultar eficaces para reducir las puntuaciones histopatológicas de rodilla en por lo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80% o 90% o más.

15 La presente exposición se refiere además a métodos para el tratamiento de trastornos o condiciones en las que la isoforma δ de PI3K está implicada en mayor medida que otras isoformas de PI3K, tales como PI3K-α y/o PI3K-β. En la presente memoria se dan a conocer métodos para el tratamiento de trastornos o condiciones en las que la isoforma γ de PI3K está implicada en mayor medida que otras isoformas de PI3K, tales como PI3K-α y/o PI3K-β. La inhibición selectiva de PI3K-δ y/o PI3K-γ puede proporcionar ventajas respecto a la utilización de compuestos menos selectivas que inhiben PI3K-α y/o PI3K-β, tal como efectos secundarios mejorados o una reducción disminuida de la capacidad de reducir una infección bacteriana, vírica y/o fúngica.

25 La presente exposición se refiere además a métodos de utilización de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópica farmacéuticamente aceptables) de la misma, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, para tratar enfermedades respiratorias, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, enfermedades que afectan a lóbulos pulmonares, cavidad pleural, tubos bronquiales, tráquea, vías respiratorias altas o los nervios y músculos respiratorios. Por ejemplo, se dan a conocer métodos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una expresión aglutinadora de un grupo de enfermedades de las vías respiratorias que se caracterizan por obstrucción o restricción del flujo de aire. Entre las condiciones incluidas en dicha expresión aglutinadora se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia.

30 35 Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, puede utilizarse para el tratamiento del asma. Los compuestos o composiciones farmacéuticas indicadas en la presente memoria pueden utilizarse para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR).

40 La eficacia de un compuesto proporcionado en la presente memoria para tratar, prevenir y/o controlar la enfermedad o trastorno puede someterse a ensayo mediante la utilización de diversos modelos animales conocidos de la técnica. Por ejemplo, puede evaluarse la eficacia en el tratamiento, prevención y/o control del asma mediante la utilización del modelo de asma inducido con ova descrito en, por ejemplo, Lee *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 118(2):403-9, 2006; eficacia en el tratamiento, prevención y/o control de la artritis (p.ej., artritis reumatoide o soriática) mediante la utilización de modelos animales de autoinmunidad descritos en, por ejemplo, Williams *et al.*, Chem. Biol., 17(2):123-34, 2010, documentos nº WO 2009/088986, nº WO2009/088880 y nº WO 2011/008302 y la eficacia en el tratamiento, prevención y/o control de la fibrosis o condición fibrótica puede evaluarse mediante la utilización del modelo de obstrucción ureteral unilateral (ver Chevalier *et al.*, Kidney International 75:1145-1152, 2009), el modelo inducido con bleomicina de fibrosis pulmonar (ver Moore y Hogaboam, Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 294:L152-L160, 2008), una diversidad de modelos de fibrosis hepática/biliar (ver Chuang *et al.*, Clin Liver Dis. 12:333-347, 2008 y Omenetti, A. *et al.*, Laboratory Investigation 87:499-514, 2007 (modelo de ligación del conducto biliar)), o varios modelos de ratón de mielofibrosis (ver Varicchio, L. *et al.*, Expert Rev. Hematol. 2(3):315-334, 2009).

50 55 La presente exposición se refiere a un método de tratamiento, prevención y/o control del asma. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "asma" comprende la constricción de las vías respiratorias con independencia de la causa. Entre los inductores comunes del asma se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, exposición a estimulantes ambientales (p.ej., alérgenos), aire frío, aire caliente, perfume, aire húmedo, ejercicio o esfuerzo, y estrés emocional. En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento, prevención y/o control de uno o más síntomas asociados al asma. Entre los ejemplos de los síntomas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tos severa, constricción de las vías respiratorias y producción de moco.

60 65 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento, prevención y/o control de la artritis. Tal como se utiliza en la presente memoria, "artritis" comprende todos los tipos y manifestaciones de la artritis. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, artritis cristalina, osteoartritis, artritis soriática, artritis gotosa, artritis reactiva, artritis reumatoide y artritis de Reiter. La enfermedad o trastorno puede ser artritis reumatoide. La enfermedad o trastorno puede ser artritis soriática. En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento, prevención y/o control de uno o más síntomas asociados a la artritis. Entre los ejemplos de los síntomas se incluyen,

aunque sin limitarse a ellos, dolor articular, que progres a deformación articular, o daños en órganos corporales, tales como en vasos sanguíneos, corazón, pulmones, piel y músculos.

5 Un síntoma asociado a la enfermedad o trastorno dado a conocer en la presente memoria puede reducirse en por lo menos 10%, en por lo menos 20%, en por lo menos 30%, en por lo menos 40%, en por lo menos 50%, en por lo menos 60%, en por lo menos 70%, en por lo menos 80%, en por lo menos 90%, o en por lo menos 95% respecto al nivel de control. El nivel de control incluye cualquier control apropiado tal como es conocido de la técnica. Por ejemplo, el nivel de control puede ser el nivel de pretratamiento en la muestra o sujeto tratado, o puede ser el nivel en una población de control (p.ej., el nivel en sujetos que no presentan la enfermedad o trastorno o el nivel en muestras derivadas de sujetos que no presentan la enfermedad o trastorno). En algunas realizaciones, la reducción es estadísticamente significativa, por ejemplo, según evaluación mediante la utilización de una comparación estadística paramétrica o no paramétrica apropiada.

10 *Terapia de combinación*

15 La presente exposición se refiere además a métodos para terapias de combinación en las que un agente que es conocido que modula otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso grupos solapantes de enzimas diana, se utilizan en combinación con un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables). Dicha terapia puede incluir, aunque sin limitación, la combinación del compuesto de la invención con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento de radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

20 La expresión "en combinación con" no pretende implicar que la otra terapia y el modulador de PI3K deben administrarse simultáneamente y/o formularse para la administración juntos, aunque dichos métodos de administración se encuentran dentro del alcance de la presente exposición. El compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse concurrentemente, antes (p.ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas o 16 semanas antes) o después (p.ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas o 16 semanas después), otra u otras terapias (p.ej., otro u otros agentes adicionales). En general, cada agente terapéutico se administra a una dosis y/o en un programa temporal determinado para ese agente particular. El otro agente terapéutico puede administrarse con el compuesto proporcionado en la presente memoria en una única composición o por separado en una composición diferente. La terapia triple también se encuentra contemplada en la presente memoria.

25 En general, se espera que los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no excedan de los niveles a los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán inferiores a los utilizados individualmente.

30 40 Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser un tratamiento de primera línea para el cáncer o neoplasia maligna hemática, es decir, pueden utilizarse en un sujeto en el que anteriormente no se ha administrado otro fármaco o terapia destinada a tratar el cáncer o neoplasia maligna hemática o uno o más síntomas del mismo.

35 45 El compuesto proporcionado en la presente memoria pueden ser un tratamiento de segunda línea para el cáncer o neoplasia maligna hemática, es decir, pueden utilizarse en un sujeto en el que anteriormente no se ha administrado otro fármaco o terapia destinada a tratar el cáncer o neoplasia maligna hemática o uno o más síntomas del mismo.

50 55 El compuesto proporcionado en la presente memoria pueden ser un tratamiento de tercera o cuarta línea para el cáncer o neoplasia maligna hemática, es decir, pueden utilizarse en un sujeto en el que anteriormente se han administrado dos o tres otros fármacos o terapias destinadas a tratar el cáncer o neoplasia maligna hemática, o uno o más síntomas del mismo.

60 65 En el caso de que se administren dos agentes, estos pueden administrarse en cualquier orden. Por ejemplo, los dos agentes pueden administrarse concurrentemente (es decir, esencialmente al mismo tiempo o dentro del mismo tratamiento9 o secuencialmente (es decir, uno inmediatamente después del otro, o alternativamente, con un hueco entre las administraciones de ambos). El compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse secuencialmente (es decir, después del primer terapéutico).

70 75 Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, puede presentar una eficacia sinérgica o aditiva al administrarse en combinación con agentes que inhiben la producción o actividad de IgE. Dicha combinación puede reducir el efecto no deseado de un nivel elevado de IgE asociado a la utilización de uno o más inhibidores de PI3K-δ, en caso de que se produzca dicho efecto. Lo anterior puede resultar particularmente útil en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (TAII), tales como la artritis reumatoide. Además, la administración de inhibidores de

PI3K-δ, PI3K-γ, o PI3K-δ/γ tal como se proporcionan en la presente memoria en combinación con inhibidores de mTOR también puede mostrar sinergia mediante la inhibición potenciada de la ruta de PI3K.

- 5 En la presente memoria se da a conocer además un tratamiento de combinación de una enfermedad asociada a PI3K-δ, que comprende la administración en un sujeto que lo necesita de un inhibidor de PI3K-δ y un agente que inhibe la producción o actividad de IgE. Otros inhibidores ejemplares de PI3K-δ son aplicables a dicha combinación y se describen en, p.ej., la patente US nº 6.800.620. Dicho tratamiento de combinación resulta particularmente útil para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (TAAI), incluyendo, aunque sin limitación, la artritis reumatoide.
- 10 Los agentes que inhiben la producción de IgE son conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, uno o más de entre TE1-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, "rapálogos"), inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2 y cualesquiera otros compuestos que inhiben mTORC1 y mTORC2. Entre los agentes que inhiben la actividad de IgE se incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-igE, tales como, por ejemplo, omalizumab y TNX-901.
- 15 Para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, puede utilizarse en combinación con los fármacos habitualmente prescritos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex® y Rebif®. Para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, los compuestos de la invención, o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones farmacéuticas, pueden administrarse con fármacos habitualmente prescritos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, Xolair®, Advair®, Singulair® y Spiriva®.
- 20 Los compuestos tal como se proporcionan en la presente memoria, o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se proporcionan en la presente memoria, pueden formularse o administrarse junto con otros agentes que actúan aliviando los síntomas de condiciones inflamatorias, tales como encefalomielitis, asma y las demás enfermedades indicadas en la presente memoria. Entre dichos agentes se incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), p.ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, nabumetona, tolmetina, etc. Se utilizan corticoesteroides para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. Un fármaco ejemplar de este tipo es la prednisona. La cloroquina (Aralen) o la hidroxicloroquina (Plaquenil) también pueden utilizarse en algunos individuos con lupus. Pueden prescribirse para los síntomas de la piel y articulares. La azatioprina (Imuran) y la ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, p.ej., el metotrexato y la ciclosporina, se utilizan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se utilizan para evitar la coagulación rápida de la sangre. Van desde la aspirina a dosis muy baja, que evita que las plaquetas se adhieran, a la heparina/coumadina. Entre otros compuestos utilizados en el tratamiento del lupus se incluyen el belimumab (Benlysta®).
- 25 Los compuestos tal como se proporcionan en la presente memoria, o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se proporcionan en la presente memoria, pueden formularse o administrarse junto con otros agentes que actúan aliviando los síntomas de condiciones inflamatorias, tales como encefalomielitis, asma y las demás enfermedades indicadas en la presente memoria. Entre dichos agentes se incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), p.ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, nabumetona, tolmetina, etc. Se utilizan corticoesteroides para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. Un fármaco ejemplar de este tipo es la prednisona. La cloroquina (Aralen) o la hidroxicloroquina (Plaquenil) también pueden utilizarse en algunos individuos con lupus. Pueden prescribirse para los síntomas de la piel y articulares. La azatioprina (Imuran) y la ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, p.ej., el metotrexato y la ciclosporina, se utilizan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se utilizan para evitar la coagulación rápida de la sangre. Van desde la aspirina a dosis muy baja, que evita que las plaquetas se adhieran, a la heparina/coumadina. Entre otros compuestos utilizados en el tratamiento del lupus se incluyen el belimumab (Benlysta®).
- 30 Los compuestos tal como se proporcionan en la presente memoria, o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se proporcionan en la presente memoria, pueden formularse o administrarse junto con otros agentes que actúan aliviando los síntomas de condiciones inflamatorias, tales como encefalomielitis, asma y las demás enfermedades indicadas en la presente memoria. Entre dichos agentes se incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), p.ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, nabumetona, tolmetina, etc. Se utilizan corticoesteroides para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. Un fármaco ejemplar de este tipo es la prednisona. La cloroquina (Aralen) o la hidroxicloroquina (Plaquenil) también pueden utilizarse en algunos individuos con lupus. Pueden prescribirse para los síntomas de la piel y articulares. La azatioprina (Imuran) y la ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, p.ej., el metotrexato y la ciclosporina, se utilizan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se utilizan para evitar la coagulación rápida de la sangre. Van desde la aspirina a dosis muy baja, que evita que las plaquetas se adhieran, a la heparina/coumadina. Entre otros compuestos utilizados en el tratamiento del lupus se incluyen el belimumab (Benlysta®).
- 35 Los compuestos tal como se proporcionan en la presente memoria, o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se proporcionan en la presente memoria, pueden formularse o administrarse junto con otros agentes que actúan aliviando los síntomas de condiciones inflamatorias, tales como encefalomielitis, asma y las demás enfermedades indicadas en la presente memoria. Entre dichos agentes se incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), p.ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, nabumetona, tolmetina, etc. Se utilizan corticoesteroides para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. Un fármaco ejemplar de este tipo es la prednisona. La cloroquina (Aralen) o la hidroxicloroquina (Plaquenil) también pueden utilizarse en algunos individuos con lupus. Pueden prescribirse para los síntomas de la piel y articulares. La azatioprina (Imuran) y la ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, p.ej., el metotrexato y la ciclosporina, se utilizan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se utilizan para evitar la coagulación rápida de la sangre. Van desde la aspirina a dosis muy baja, que evita que las plaquetas se adhieran, a la heparina/coumadina. Entre otros compuestos utilizados en el tratamiento del lupus se incluyen el belimumab (Benlysta®).
- 40 Una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un sujeto puede comprender una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, en combinación con una cantidad de un agente anticáncer (p.ej., un agente quimioterapéutico). Actualmente se conocen de la técnica muchos quimioterapéuticos y pueden utilizarse en combinación con un compuesto proporcionado en la presente memoria.
- 45 El quimioterapéutico puede seleccionarse de entre inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. Son ejemplos no limitativos, agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas, tales como Gleevec® (mesilato de imatinib), Velcade® (bortezomib), Casodex™ (bicalutamida), Iressa® (gefitinib), Tarceva® (erlotinib) y Adriamycin® (doxorubicina), así como una multitud de agentes quimioterapéuticos. Entre los ejemplos no limitativos de agentes quimioterapéuticos se incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo, tales como busulfán, improsulfán y pipsulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelenaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolmelamina; inhibidores de BTK, tales como ibrutinib (PCI-32765), AVL-292, Dasatinib, LFM-AI3, ONO-WG-307 y GDC-0834; inhibidores de HDAC, tales como vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico, belinostat, mocetinostat, abrexinostat, entinostat, SB939, resminostat, givinostat, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 y quevetrina; inhibidores de EZH2, tales como, aunque sin limitación, EPZ-6438 (N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-pirán-4-il)amino)-4-metil-4'-(morpholinometil)-[1,1-bifenil]-3-carboxamida), GSK-126 ((S)-1-(sec-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-il)metil)-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridín-3-il)-1H-indol-4-carboxamida), GSK-343 (1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridín-3-il)metil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridín-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida), El1, 3-deazaneplanocina A (DNNep, 5R-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]piridín-1-il)-3-(hidroximetil)-3-ciclopentén-1S,2R-diol), dúplex de ARN interferente pequeño (ARNip) con diana en EZH2 (S. M. Elbashir *et al.*, *Nature* 411:494-498, 2001), isoliquiritigenina, y los proporcionados en, por ejemplo, las publicaciones

de patente US nº 2009/0012031, nº 2009/0203010, nº 2010/0222420, nº 2011/0251216, nº 2011/0286990, nº 2012/0014962, nº 2012/0071418, nº 2013/0040906 y nº 2013/0195843; inhibidores de JAK/STAT, tales como lestaurtinib, tofacitinib, ruxolitinib, pacritinib, CYT387, baricitinib, GLPG0636, TG101348, INCB16562, CP-690550 y AZD1480; inhibidor de PKC-β, tal como enzastaurina; inhibidores de SYK, tales como, aunque sin limitación, GS-9973, 5 R788 (fostamatinib), PRT 062607, R406, (S)-2-(2-((3,5-dimetilfenil)amino)pirimidín-4-il)-N-(1-hidroxipropán-2-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida, R112, GSK143, BAY61-3606, PP2, PRT 060318, R348, y los proporcionados en, por ejemplo, las publicaciones de patente US, por ejemplo, nº 2003/0113828, nº 2003/0158195, nº 2003/0229090, nº 2005/0075306, nº 2005/0232969, nº 2005/0267059, nº 2006/0205731, nº 2006/0247262, nº 2007/0219152, nº 10 2007/0219195, nº 2008/0114024, nº 2009/0171089, nº 2009/0306214, nº 2010/0048567, nº 2010/0152159, nº 2010/0152182, nº 2010/0316649, nº 2011/0053897, nº 2011/0112098, nº 2011/0245205, nº 2011/0275655, nº 2012/0027834, nº 2012/0093913, nº 2012/0101275, nº 2012/0130073, nº 2012/0142671, nº 2012/0184526, nº 2012/0220582, nº 2012/0277192, nº 2012/0309735, nº 2013/0040984, nº 2013/0090309, nº 2013/0116260 y nº 2013/0165431; un inhibidor dual de SYK/JAK como PRT2070; mostazas nitrogenadas, tales como bendamustina, 15 clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloruro de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, tales como aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicin, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, 20 olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pralatrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, 25 andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedores de ácido fólico, tales como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabcilo; bisantreno; edatrexato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; ionidamina; mitoguazona; mitoxantrona; moidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; 30 pirarrubicina; ácido podofilínico, 2-ethylhidrazida; procarbazina; PSK.R™; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido (Ara-C); ciclofosfamida, tiotepa, taxanos, p.ej., paclitaxel (p.ej., TAXOL™) y docetaxel (p.ej., TAXOTERE™) y ABRAXANE® (partículas unidas a proteína de paclitaxel); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina y formas farmacéuticamente aceptables (p.ej., sales, hidratos, solvatos, 35 isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados, agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre los tumores, tales como antiestrógenos, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazolas inhibidoras de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston) y antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, 40 bicalutamida, leuprórido y goserelina; clorambucilo; gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptoperina, metotrexato, análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino, vinblastina, platino, etopósido (VP-16), ifosfamida, mitomicina C, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, navelbina, novantrona, tenipósido, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000 y difluorometilornitina (DMFO). En caso deseado, los compuestos de la composición farmacéutica proporcionado en la presente memoria pueden utilizarse en 45 combinación con fármacos anticáncer prescritas habitualmente, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, abagovomab, carboxamida de acridina, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alfaradina, alcovidib, tiosemicarbazona de 3-aminopiridín-2-carboxaldehído, amonafida, antracenodiona, immunotoxinas anti-CD22, antineoplásico, hierbas antitumorigénicas, apazicuona, atiprimod, azatioprina, belotecan, bendamustina, BIBW 2992, bircodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, 50 CBV (quimioterapia), caliculina, crizotinib, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilón, eribulina, everolimus, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulvén, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, pawpaw, pixantrona, inhibidor de proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecán, SN- 55 38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, eswainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 y zosuquidar.

60 El quimioterapéutico puede seleccionarse de inhibidores de Hedgehog, incluyendo, aunque sin limitación, a IPI-926 (ver la patente US nº 7.812.164). Entre otros inhibidores de Hedgehog adecuados se incluyen, por ejemplo, los indicados y dados a conocer en la patente US nº 7.230.004, las solicitudes publicadas de patente US nº 2008/0293754, nº 2008/0287420 y nº 2008/0293755. Entre los ejemplos de otros inhibidores de Hedgehog adecuados se incluyen los indicados en las solicitudes publicadas de patente US nº 2002/0006931, nº 2007/0021493 y nº US 2007/0060546, y en las solicitudes publicadas de patente internacional nº WO 2001/19800, nº WO 2001/26644, nº WO 2001/27135, nº 65 WO 2001/49279, nº WO 2001/74344, nº WO 2003/011219, nº WO 2003/088970, nº WO 2004/020599, nº WO 2005/013800, nº WO 2005/033288, nº WO 2005/032343, nº WO 2005/042700, nº WO 2006/028958, nº WO

2006/050351, nº WO 2006/078283, nº WO 2007/054623, nº WO 2007/059157, nº WO 2007/120827, nº WO 2007/131201, nº WO 2008/070357, nº WO 2008/110611, nº WO 2008/112913 y nº WO 2008/131354. Entre los ejemplos adicionales de inhibidores de Hedgehog se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, GDC-0449 (también conocidos como RG3616 o vismodegib) descritos en, p.ej., Von Hoff D. *et al.*, N. Engl. J. Med. 361(12):1164-72, 2009; Robarge K.D. *et al.*, Bioorg Med Chem Lett. 19(19):5576-81, 2009; Yauch, R. L. *et al.*, Science 326: 572-574, 2009; Scienceexpress: 1-3 (10.1126/science.1179386); Rudin, C. *et al.*, New England J of Medicine 361-366, 2009 (10.1056/nejma0902903); BMS-833923 (también conocido como XL139) descrito en, p.ej., Siu L. *et al.*, J. Clin. Oncol. 28:15s, 2010 (supl; resumen nº 2501) y nº de identificador de ensayo clínico del National Institute of Health NCT006701891; LDE-225 descrito en, p.ej., Pan S. *et al.*, ACS Med. Chem. Lett., 1(3): 130-134, 2010; LEQ-506 descrito, p.ej., en el nº de identificador de ensayo clínico del National Institute of Health Clinical NCT01106508; PF-04449913 descrito, p.ej., en el nº de identificador de ensayo clínico del National Institute of Health Clinical Trial; antagonistas de la ruta de Hedgehog dados a conocer en la solicitud publicada de la patente USnº 2010/0286114; SMOi2-17 descrito en, p.ej., la solicitud publicada de patente US nº 2010/0093625; SANT-1 y SANT-2 descritos, p.ej., en Rominger C.M. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 329(3):995-1005, 2009; 1-piperazinil-4-ariiftalazinas o análogos de las mismas, descritos en Lucas B.S. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 20(12):3618-22, 2010.

Entre otros agentes de terapia hormonal y quimioterapéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, anti-estrógenos (p.ej., tamoxifeno, raloxifeno y acetato de megestrol), agonistas de LHRH (p.ej., goserelina y leuprolído), anti-andrógenos (p.ej., flutamida y bicalutamida), terapias fotodinámicas (p.ej., vertoporfina (BPD-MA), ftalocianina, fotosensibilizador Pc4, y demetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA)), mostazas nitrogenadas (p.ej., ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, estramustina y melfalán), nitrosoureas (p.ej., carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU)), alquilsulfonatos (p.ej., busulfán y treosulfán), triacenos (p.ej., dacarbazina y temozolomida), compuestos que contienen platino (p.ej., cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), alcaloides vinca (p.ej., vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides o taxanos (p.ej., paclitaxel o un equivalente de paclitaxel, tal como paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (Abraxane), paclitaxel unido a ácido docosahexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexina), paclitaxel unido a poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103 y XYOTAX), el profármaco activado en tumor (TAP) ANG1005 (Angiopep-2 unido a tres moléculas de paclitaxel), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel unido al péptido de reconocimiento de erbB2 EC-1) y paclitaxel conjugado con glucosa, p.ej., succinato de metil-2-glucopiranósil-succinato de 2'-paclitaxel; docetaxel y taxol), epipodofilinas (p.ej., etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, topotecán, 9-aminocampotecina, camptoirinotecán, irinotecán, crisnatol y mitomicina C), anti-metabolitos, inhibidores de DHFR (p.ej., metotrexato, diclorometotrexato, trimetrexato y edatrexato), inhibidores de IMP deshidrogenasa (p.ej., ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina y EICAR), inhibidores de ribonucleótido reductasa (p.ej., hidroxiurea y deferoxamina), análogos de uracilo (p.ej., 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina, doxifluridina, raltitrexed, tegafur-uracilo y capecitabina), análogos de citosina (p.ej., citarabina (ara C, arabinósido citosina) y fludarabina), análogos de purina (p.ej., mercaptopurina y tioguanina), análogos de la vitamina D3 (p.ej., EB 1089, CB 1093 y KH 1060), inhibidores de isoprenilación (p.ej., lovastatina), neurotoxinas dopamínergicas (p.ej., ion 1-metil-4-fenilpiridinio), inhibidores de ciclo celular (p.ej., estauroporina), actinomicina (p.ej., actinomicina D y dactinomicina), bleomicina (p.ej., bleomicina A2, bleomicina B2 y peplomicina), antraciclinas (p.ej., daunorrubicina, doxorrubicina, doxorrubicina liposómica pegilada, idarrubicina, epirrubicina, pirarrubicina, zorubicina y mitoxantrona), inhibidores de MDR (p.ej., verapamilo), inhibidores de Ca2+ ATPasa (p.ej., tapsigargina), talidomida, lenalidomida (REVLIMID®), inhibidores de tirosina quinasa (p.ej., axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTINTM, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®, lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTTIN®), bevacizumab (AVASTTN®), rituximab (RTTUXAN®), cetuximab (ERBTUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), sorafenib (NEXAVAR®), everolimus (AFINITOR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®), temsirolimus (TORISEL®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, dovitinib lactato (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, y/o XL228), inhibidores del proteasoma (p.ej., bortezomib (Velcade)), inhibidores de mTOR (p.ej., rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD-001), ridaforolimus, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) y OSI-027 (OSI)), oblimersen, gemcitabina, carminomicina, leucovorina, pemetrexed, ciclofosfamida, dacarbazina, procarbazina, prednisolona, dexametasona, camptotecina, plicamicina, asparaginasa, aminopterina, metopterina, porfiromicina, melfalán, leurosídina, leurosina, clorambucilo, trabectedina, procarbazina, discodermolida, carminomicina, aminopterina y hexametil melamina.

Entre otros agentes bioterapéuticos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, interferones, citoquinas (p.ej., el factor de necrosis tumoral, el interferón α y el interferón γ), vacunas, factores de crecimiento hematopoyético, seroterapia monoclonal, inmunoestimulantes y/o agentes inmunomoduladores (p.ej., IL-1, 2, 4, 6 o 12), factores de crecimiento de células inmunitarias (p.ej., GM-CSF) y anticuerpos (p.ej., herceptina (trastuzumab), T-DM1, avastina (bevacizumab), Erbitux (cetuximab), Vectibix (panitumumab), Rituxan (rituximab), Bexxar (tositumomab) o Perjeta (pertuzumab)).

El agente bioterapéutico puede ser un anticuerpo anti-CD37, tal como, aunque sin limitación, IMGN529, K7153A y

TRU-016. El agente bioterapéutico puede ser un anticuerpo anti-CD20, tal como, aunque sin limitación, ¹³¹I tosimumab, ⁹⁰Y ibritumomab, ¹¹¹I ibritumomab, obinutuzumab y ofatumumab. El agente bioterapéutico puede ser un anticuerpo anti-CD52, tal como, aunque sin limitación, alemtuzumab.

- 5 El quimioterapéutico puede seleccionarse de entre los inhibidores de HSP90. El inhibidor de HSP90 puede ser un derivado de geldanamicina, p.ej., una benzoquinona o el inhibidor de HSP90 la higroquinona ansamicina (p.ej., IPI-493 y/o IPI-504). Entre los ejemplos no limitativos de inhibidores de HSP90 se incluyen IPI-493, IPI-504, 17-AAG (también conocido como tanespimicina o CNF-1010), BIIB-021 (CNF-2024), BIIB-028, AUY-922 (también conocido como VER-49009), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, Macbecina (p.ej., macbecina I y macbecina II), CCT-018159, CCT-129397, PU-H71, o PF-04928473 (SNX-2112).
- 10

El quimioterapéutico puede seleccionarse de entre inhibidores de PI3K (p.ej., incluyendo aquellos inhibidores de PI3K proporcionados en la presente memoria y los inhibidores de PI3K no proporcionados en la presente memoria). El inhibidor de PI3K puede ser un inhibidor de las isoformas delta y gamma de PI3k. El inhibidor de PI3K puede ser un inhibidor de la isoforma delta de PI3k. El inhibidor de PI3K puede ser un inhibidor de la isoforma gamma de PI3K. El inhibidor de PI3K puede ser un inhibidor de la isoforma alfa de PI3K. El inhibidor de PI3K puede ser un inhibidor de una o más isoformas alfa, beta, delta y gamma de PI3k. Se describen inhibidores de PI3K ejemplares que pueden utilizarse en combinación en, p.ej., los documentos nº WO 09/088990, nº WO 09/088086, nº WO 2011/008302, nº WO 2010/036380, nº WO 2010/006086, nº WO 09/114870, nº WO 05/113556; nº US 2009/0312310 y nº US 2011/0046165. Entre los inhibidores de PI3K adicionales que pueden utilizarse en combinación con las composiciones farmacéuticas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, AMG-319, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL499, XL756, XL147, PF-4691502, BKM 120, CAL-101 (GS-1101), CAL 263, SF1126, PX-886, y un inhibidor dual de PI3K (p.ej., Novartis BEZ235). El inhibidor de PI3K puede ser una isoquinolinona.

- 20
- 25 El compuesto selectivo para PI3K gamma puede inhibir selectivamente la isoforma gamma de PI3K sobre la isoforma delta de PI3K. El compuesto selectivo para PI3K gamma puede presentar una relación de selectividad delta/gamma superior a 1, superior a aproximadamente 5, superior a aproximadamente 10, superior a aproximadamente 50, superior a aproximadamente 100, superior a aproximadamente 200, superior a aproximadamente 400, superior a aproximadamente 600, superior a aproximadamente 800, superior a aproximadamente 1.000, superior a aproximadamente 1500, superior a aproximadamente 2000, superior a aproximadamente 5.000, superior a aproximadamente 10.000, o superior a aproximadamente 20.000. El compuesto selectivo para PI3K gamma puede presentar una relación de selectividad delta/gamma en el intervalo de entre superior a 1 y aproximadamente 5, de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10, de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50, de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 850 o superior a aproximadamente 850. La relación de selectividad delta/gamma puede determinarse mediante división de la IC₅₀ del compuesto contra PI3K isoforma delta por la IC₅₀ del compuesto contra PI3K isoforma gamma.
- 30
- 35

Por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente memoria con una relación de selectividad delta/gamma superior a 150 puede combinarse con un compuesto que presenta una relación de selectividad gamma/delta de 1000 a diversas cantidades (p.ej., una relación de 10:1 o 40:1 o un compuesto selectivo para gamma y un compuesto selectivo para delta), proporcionando un efecto sinérgico en líneas celulares (p.ej., líneas celulares de linfoma de células B grandes difusas tales como SU-DHL-4).

- 40
- 45 La presente exposición se refiere además a un método para utilizar un compuesto proporcionado en la presente memoria o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, en combinación con terapia de radiación en la inhibición de un crecimiento anormal o en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en el sujeto. Las técnicas de administración de terapia de radiación son conocidas de la técnica y estas técnicas pueden utilizarse en la terapia de combinación indicada en la presente memoria. La administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria en dicha terapia de combinación puede determinarse tal como se indica en la presente memoria.
- 50

55 La terapia de radiación puede administrarse mediante uno de entre varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, aunque sin limitación, la terapia de haz externo, la terapia de radiación interna, la radiación de implante, la radiocirugía estereotáctica, la terapia de radiación sistémica, la radioterapia y la braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a terapia de radiación administrada mediante un material radioactivo confinado espacialmente que se inserta en el cuerpo en el tumor o próximo al mismo u otro sitio enfermo de tejido proliferativo. El término pretende incluir, aunque sin limitación, la exposición a isótopos radioactivos (p.ej., At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radioactivos de Lu). Entre las fuentes de radiación adecuadas para la utilización como acondicionador celular tal como se proporciona en la presente memoria se incluyen tanto sólidos como líquidos. A título de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionucleido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un líquido constituido por cualquier solución de uno o más radionucleidos, p.ej., una solución de I-125 o I-131, o puede producirse un líquido radioactivo utilizando una suspensión

60

65

de un líquido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionucleidos sólidos, tales como Au-198 e Y-90. Además, el radionucleido o radionucleidos pueden materializarse en un gel o microesferas radioactivas.

- 5 Sin limitarse a ninguna teoría en particular, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, puede sensibilizar las células anormales al tratamiento con radiación con fines de eliminar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en la presente memoria se proporciona un método para sensibilizar células anormales en un sujeto al tratamiento con radiación, que comprende administrar en el sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros, profármacos y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, en el que la cantidad resulta eficaz para sensibilizar células normales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto utilizada en dicho método puede determinarse según los medios de determinación de cantidades eficaces de dichos compuestos indicados en la presente memoria.
- 10
- 15 Un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, puede utilizarse en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, agentes antiproliferativos, inhibidores de la glucolisis o inhibidores de la autofagia.
- 20
- 25 Pueden utilizarse otros agentes terapéuticos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de COX-11 (ciclooxygenasa 11), junto con un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica indicada en la presente memoria. Entre dichos agentes terapéuticos se incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Entre los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles se incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de matriz útiles en los documentos nº WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), nº WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo, 1996), la solicitud de patente europea nº 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea No. 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), nº WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), nº WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), nº WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), nº WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), nº WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), nº WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea nº 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea nº 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), nº WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), nº WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), nº WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), nº WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud de patente internacional PCT nº PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea nº 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente británica nº 9912961.1 (presentada June 3, 1999), solicitud provisional de patente estadounidense nº 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente estadounidense nº 5.863.949 (publicada el 26 de enero de 1999), patente estadounidense nº 5.861.510 (publicada el 19 de enero de 1999) y publicación de patente europea nº 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). En algunas realizaciones, los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 son aquellos que presentan poca o ninguna actividad de inhibición de MMP-1. Entre otras realizaciones se incluyen las que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 respecto a las demás metaloproteínas matriciales (p.ej., MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos no limitativos de inhibidores de MMP son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- Entre los inhibidores de autofagia se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, ribósido de 5-amino-4-imidazol carboxamida (AICAR, por sus siglas en inglés), ácido okadaico, toxinas algales supresoras de autofagia que inhiben las proteína-fosfatases de tipo 2A o de tipo 1, análogos de AMPc, y fármacos que elevan los niveles de AMPc, tales como adenosina, LY204002, ribósido N6-mercaptopurina y vinblastina. Además, también pueden utilizarse ARN antisentido o ARNip que inhiben la expresión de proteínas, incluyendo, aunque sin limitación, ATG5 (que participa en la autofagia).
- La presente exposición se refiere además a un método y/o a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un sujeto, que comprende una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptable) del mismo, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos para la utilización en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- Son agentes ejemplares para la utilización en aplicaciones de enfermedad cardiovascular, agentes antitrombóticos, p.ej., prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, p.ej., estreptoquinasa, uroquinasa, activador de plasminógeno tisular (APT) y complejo activador de plasminógeno anisoilado-estreptoquinasa (APSAC, por sus siglas en inglés), agentes antiplaquetarios, p.ej., ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidogrel, agentes vasodilatadores, p.ej., nitratos, fármacos bloqueantes de los canales del calcio, agentes antiproliferativos, p.ej., colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento, tales como interleuquinas, factor beta de crecimiento

- transformante y congéneres del factor de crecimiento derivado de plaquetas; anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono vascular la función vascular, la arterioesclerosis y la respuesta de cicatrización a la lesión en vasos u órganos después e una intervención. También pueden incluirse antibióticos en combinaciones o recubrimientos. Además, puede utilizarse un recubrimiento para realizar la administración terapéutica localmente dentro de la pared del vaso. Mediante la incorporación del agente activo en un polímero hinchable, el agente activo resultará liberado con el hinchado del polímero.
- 5
- 10 Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptables) o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, puede formularse o administrarse junto con barreras al tejido líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Entre los ejemplos de barreras de tejido se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, polisacáridos, poliglicanos, seprafilm, interceed y ácido hialurónico.
- 15 Entre los medicamentos que pueden administrarse junto con un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptable) del mismo se incluyen cualesquiera fármacos adecuados que se administran únicamente mediante inhalación, por ejemplo, analgésicos, p.ej., codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina, preparaciones anginales, p.ej., diltiazem; antialérgicos, p.ej., cromoglicato, quetotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, p.ej., cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, p.ej., metaprileno; antiinflamatorios, p.ej., beclometasona, flunisolido, budesonida, tripredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, p.ej., noscapina; broncodilatadores, p.ej., efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o $(-)$ -4-amino-3,5-dicloro- α -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, p.ej., amilorida,; anticolinérgicos, p.ej., ipratropio, atropina o oxitropio; hormonas, p.ej., cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, p.ej., aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina, y proteínas y péptidos terapéuticos, p.ej., insulina o glucagón. Resultará evidente para el experto en la materia que, en caso apropiado, los medicamentos pueden utilizarse en la forma de sales (p.ej., como sales de metal alcalino o sales amina, o como sales de adición de ácido) o como ésteres (p.ej., ésteres de alquilo inferior) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Entre otros agentes terapéuticos ejemplares que resultan útiles para una terapia de combinación se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agentes tal como se ha indicado anteriormente, terapia de radiación, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de las sintesinas y acciones de hormonas adrenocorticales; insulina, agentes hipoglucémicos orales y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan a la calcificación y renovación ósea: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas solubles en agua, complejos de vitaminas B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citoquinas, quimioquinas, agonistas y antagonista de receptores muscarínicos; agentes anticolinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autonómicos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos, y agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos, y agonistas y antagonistas de receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT- serotonin).
- Entre los agentes terapéuticos también pueden incluirse agentes para el dolor y la inflamación, tales como histamina y antagonistas de histamina, bradiquinina y antagonistas de bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan mediante biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de los fosfolípidos membranales, eicosanoïdes, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citoquinas que median en interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoïdes, agonistas β -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes de los canales del sodio, agonistas de receptores de opioides, bloqueantes de canales del calcio, estabilizadores membranales e inhibidores de leucotrieno.
- Entre los agentes terapéuticos adicionales contemplados en la presente memoria se incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan a la conservación renal del agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica, agentes antihipertensivos, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antagonistas de receptor β -adrenérgico, agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de la dislipemia.
- Entre otros agentes terapéuticos contemplados en la presente memoria se incluyen fármacos utilizados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes utilizados en el síndrome de intestino irritable, agentes utilizados para la diarrea, agentes utilizados para el estreñimiento, agentes utilizados para la enfermedad intestinal inflamatoria, agentes utilizados para la enfermedad biliar y agentes utilizados para la enfermedad pancreática. Entre los agentes terapéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los utilizados para tratar las

- 5 infecciones protozoáricas, los fármacos utilizados para tratar el paludismo, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniasis, y/o fármacos utilizados en la quimioterapia de la helmintiasis. Entre otros agentes terapéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol quinolonas y agentes para las infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos β -lactamo, un agente que contiene un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos utilizados en la quimioterapia de la tuberculosis, enfermedad del complejo de *Mycobacterium avium*, y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, incluyendo agentes no retrovíricos y agentes antiretrovíricos.
- 10 Entre los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto proporcionado en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, anticuerpos antireceptor de tirosina quinasa (cetuximab, panitumumab y trastuzumab), anticuerpos anti-CD20 (rituximab y tosimumab) y otros anticuerpos, tales como alemtuzumab, bevacizumab, y gemtuzumab.
- 15 Además, se encuentran contemplados en los métodos en la presente memoria, agentes terapéuticos utilizados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes. Además, los agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, anticoagulantes, trombolíticos y fármacos antiplaquetarios, también se encuentran contemplados en los métodos en la presente memoria.
- 20 20 En realizaciones ejemplares, para el tratamiento del carcinoma renal puede combinarse un compuesto proporcionado en la presente memoria o una forma farmacéuticamente aceptable (p.ej., sales, hidratos, solvatos, isómeros y derivados con marcaje isotópico farmacéuticamente aceptable) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria, con sorafenib y/o avastina. Para el tratamiento de un trastorno endometrial, puede combinarse un compuesto proporcionado en la presente memoria con doxorrubicina, taxotere (taxol) y/o cisplatino (carboplatino). Para el tratamiento del cáncer ovárico, puede combinarse un compuesto proporcionado en la presente memoria con cisplatino, carboplatino, docetaxel, doxorrubicina, topotecán y/o tamoxifeno. Para el tratamiento del cáncer de mama, puede combinarse un compuesto proporcionado en la presente memoria con paclitaxel o docetaxel, gemcitabina, capecitabina, tamoxifeno, letrozol, erlotinib, lapatinib, PD0325901, bevacizumab, trastuzumab, OSI-906 y/o OSI-930. Para el tratamiento del cáncer de pulmón, puede combinarse un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria con paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, cisplatino, pemetrexed, erlotinib, PD0325901 y/o bevacizumab.
- 25 30 El trastorno que debe tratarse, prevenirse y/o controlarse puede ser un cáncer hemático, p.ej., linfoma (p.ej., linfoma de células T, LNH), mieloma (p.ej., mieloma múltiple) y leucemia (p.ej., LLC) y un compuesto proporcionado en la presente memoria puede utilizarse en combinación con: inhibidores de HDAC, tales como vorinostat, romidepsina y ACY-1215; inhibidores de mTOR, tales como everolimus; anti-folatos, tales como pralatrexato; mostazas nitrogenadas, tales como bendamustina; gemcitabina, opcionalmente en combinación adicional con oxaliplatino; combinación de rituximab-ciclofosfamida; inhibidores de PI3K, tales como GS-1101, XL 499, GDC-0941 y AMG-319; inhibidores de la angiogénesis, tales como pomalidomida o inhibidores de BTK, tales como ibrutinib, AVL-292, Dasatinib, LFM-A13, ONO-WG-307 y GDC-0834. El trastorno que debe tratarse, prevenirse y/o controlarse puede ser LCBGD y se utiliza un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) en combinación con inhibidores de HDAC proporcionados en la presente memoria. El inhibidor de HDAC puede ser ACY-1215.
- 35 45 El trastorno que debe tratarse, prevenirse y/o controlarse puede ser LCBGD y puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) en combinación con inhibidores de BTK proporcionados en la presente memoria. El inhibidor de BTK puede ser ibrutinib. El inhibidor de BTK puede ser AVL-292.
- 40 50 El trastorno que debe tratarse, prevenirse y/o controlarse puede ser LCBGD y puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con inhibidores de IRAK proporcionados en la presente memoria. El inhibidor de IRAK4 puede ser ND-2110 o ND-2158.
- 45 55 El trastorno que debe tratarse, prevenirse y/o controlarse puede ser MW, y puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con inhibidores de BTK proporcionados en la presente memoria. El inhibidor de BTK puede ser ibrutinib. El inhibidor de BTK puede ser AVL-292.
- 50 60 El trastorno que debe tratarse, prevenirse y/o controlarse puede ser MW, y puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con inhibidores de BTK proporcionados en la presente memoria. El inhibidor de BTK puede ser ibrutinib. El inhibidor de BTK puede ser AVL-292.
- 55 65 El trastorno que debe tratarse, prevenirse y/o controlarse puede ser MW, y puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo,

en combinación con inhibidores de IRAK4 proporcionados en la presente memoria. El inhibidor de IRAK4 puede ser ND-2110 o ND-2158.

5 El trastorno que debe tratarse, prevenirse y/o controlarse puede ser LLA-T, el sujeto/paciente puede presentar una deficiencia de PTEN y puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con doxorrubicina y/o vincristina.

10 En el caso de que se trate, prevenga y/o controle la inflamación (p.ej., la artritis y el asma), puede combinarse un compuesto proporcionado en la presente memoria con, por ejemplo: inhibidores de PI3K, tales como GS-1101, XL 499, GDC-0941 y AMG-319; inhibidores de BTK, tales como ibrutinib y AVL-292; inhibidores de JAK, tales como tofacitinib, fostamatinib y GLPG0636.

15 En el caso de que se trate, prevenga y/o controle el asma, puede combinarse un compuesto proporcionado en la presente memoria con, por ejemplo: agonistas beta 2, tales como, aunque sin limitarse a ellos, albuterol (Proventil® o Ventolin®), salmeterol (Serevent®), formoterol (Foradil®), metaproterenol (Alupent®), pирbuterol (MaxAir®), y sulfato de terbutalina; corticosteroides, tales como, aunque sin limitación, budesonida (p.ej., Pulmicort®), flunisolida (p.ej., AeroBid Oral Aerosol Inhaler® o Nasalide Nasal Aerosol®), fluticasona (p.ej., Flonase® o Flovent®) y triamcinolona (p.ej., Azmacort®); estabilizadores de mastocitos, tales como cromolyn sodio (p.ej., Intal® o Nasalcrom®) y nedocromilo (p.ej., Tilade®); derivados de xantina, tales como, aunque sin limitarse a ellos, teofilina (p.ej., Aminophyllin®, Theo-24® o Theolair®); antagonistas de receptor de leucotrieno, tales como, aunque sin limitarse a ellos, zafirlukast (Accolate®), montelukast (Singulair®) y zileuton (Zyflo®); y agonistas adrenérgicos, tales como, aunque sin limitarse a ellos, epinefrina (Adrenalin®, Bronitin®, EpiPen® o Primatec Mist®).

20 25 En el caso de que se trate, prevenga y/o controle la artritis, puede combinarse un compuesto proporcionado en la presente memoria con, por ejemplo: antagonista de TNF (p.ej., un anticuerpo de TNF o fragmento, un receptor de TNF o fragmento soluble, proteínas de fusión de los mismos, o un antagonista de TNF de molécula pequeña); otros antirreumáticos biológicos (p.ej., antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-1 y moduladores coestimulantes); un antirreumático (p.ej., metotrexato, auranofina, aurotioglucosa, azatioprina, etanercept, tiomalato de oro-sodio, cloroquina, sulfato de hidroxichloroquina, leflunomida, sulfasalazina y penicilamina); un relajante muscular; un narcótico; un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE); un analgésico; un anestésico; un sedante; un anestésico local; un bloqueante neuromuscular; un antimicrobiano (p.ej., un aminoglucósido, un antifúngico, un antiparasitario, un antivírico, un carbapenem, cefalosporina, una fluoroquinolona, un macrólido, una penicilina, una sulfonamida, una tetraciclina u otro antimicrobiano); un antisoriático; un corticoesteroide; un esteroide anabolizante; una citoquina o un antagonista de citoquina y un inhibidor de calcineurina (p.ej., ciclosporina o tacrolimus).

30 35 Puede administrarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., un compuesto de fórmula I (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocristal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos) en combinación con un agente para el tratamiento de la artritis reumatoide. Entre los ejemplos de agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, diversos AINE, corticoesteroideos, sulfasalazina, auranofina, metotrexato, azatioprina, penicilamina, ciclosporina, Arava (leflunomida), inhibidores de TNF (p.ej., Enbrel (etanercept), Remicade (infliximab), Humira (adalimumab), Simponi (golimumab) y Cimzia (certolizumab)), inhibidores de IL-1 (p.ej., Kineret (anakinra)), moduladores coestimulantes de células T (p.ej., Orenica (abatacept)), anti-CD20 (p.ej., Rituxan (rituximab)) e inhibidores de IL-6 (p.ej., Actemra (tocilizumab)). El agente puede ser Cimzia (certolizumab). El agente puede ser Actemra (tocilizumab).

40 45 50 Puede administrarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., un compuesto de fórmula I (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocristal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos) en combinación con un agente reumatólogico. Entre los ejemplos de agentes reumatólogicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, Rayos (prednisona), Stendra (avanafil), Actemra (tocilizumab), Duexis (ibuprofeno y famotidina), Actemra (tocilizumab), Krystexxa (pegloticase), Vimovo (naproxeno + esomeprazol), Cimzia (certolizumab pegol), Colcrys (colchicina), Pennsaid (solución tópica de diclofenac sódico), Simponi (golimumab), Uloric (febuxostat), Orenica (abatacept), Elaprase (idursulfasa), Orenica (abatacept), Vioxx (rofecoxib), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), Remicade (infliximab), Bextra, Kineret, Remicade (infliximab), Supartz, Mobic (meloxicam), Vivelle (sistema transdérmico de estradiol), Lodine XL (etodolac), Arava, Salagen, Arthrotec, Etodolac, ketoprofeno, Synvisc, Tolmetin Sodium, tabletas de azulifidina EN (tabletas de liberación retardada de sulfasalazina, USP), y Naprelan (naproxeno sódico).

55 60 65 El segundo agente puede seleccionarse de entre belimumab, AGS-009, rontalizumab, vitamina D3, sifalimumab, AMG 811, IFN α -Kinoide, CEP33457, epratuzumab, LY2127399, Ocrelizumab, Atacicept, A-623, SBI-087, AMG557, laquinimod, rapamicina, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, leflunomida, metotrexato, CNTO 136, tamibaroteno, N-acetilcisteína, CDP7657, hidroxichloroquina, rituximab, carfilzomib, bortezomib, ONX 0914, IMO-3100, DV1179,

sulfasalazina y cloroquina. El segundo agente puede ser metotrexato, sulfasalazina, cloroquina o hidroxicloroquina. El segundo agente puede ser metotrexato.

En el caso de que se trate, prevenga y/o controle la fibrosis quística, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede combinarse con, por ejemplo, 552-02, 5-metiltetrahidrofolato y vitamina B12, Ad5-CB-CFTR, vector virus adenoasociado-CFTR, albuterol, alendronato, alfa tocoferol más ácido ascórbico, amilorida HCl, aquADEKTM, atalurén (PTC124), AZD1236, AZD9668, azitromicina, bevacizumab, baxina (claritromicina), BIIL 283 BS (amelubent), buprofeno, carbonato cálcico, ceftazidima, colecalciferol, complementación de colina, CPX, regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística, complemento rico en DHA, digitoxina, ácido cocosahexaenoico (DHA), doxiciclina, ECGC, IGF-1 humano recombinante, sal sódica de glutatión reducido, ergocalciferol (vitamina D2), fluorometolona, gadobutrol (GADOVIST®, BAY86-4875), gentamicina, grelina, glargina, glutamina, factor de crecimiento, GS-9411, H5.001CBCFTR, hormona del crecimiento humana recombinante, hidroxicloroquina, oxígeno hiperbárico, solución salina hipertónica, extracto de proantocianidina de uva IH636, insulina, interferón gamma-1b, loGen (yodo molecular), losartán potasio, solución salina isotónica, itraconazol, infusión de nitrato de galio IV (GANITE®), acetato de ketorolac, lansoprazol, L-arginina, linezolid, lubiprostone, meropenem, miglustat, MP-376 (solución de levofloxacina para inhalación), solución salina normal IV, Nutropin AQ, triglicéridos omega-3, pGM169/GL67A, complejo lipídico del gen pGT-1, pioglitazona, PTC124, QAU145, salmeterol, SB656933, SB656933, simvastatina, sitagliptina, 4-fenilbutirato sódico, extracto de raíz de cúrcuma estandarizado, tgAAVCF, bloqueante de TNF, TOBI, tobramicina, tocotrienol, isoflavonas no conjugadas 100, vitamina: bitartrato de colina sal (2-hidroxietil)trimetilamonio 1:1, VX-770, VX-809, acetato de cinc, o combinaciones de los mismos.

Un compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse en combinación con un agente que inhibe la producción o actividad de IgE. El inhibidor de PI3K (p.ej., el inhibidor de PI3Kδ) puede administrarse en combinación con un inhibidor de mTOR. Los agentes que inhiben la producción de IgE son conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, uno o más de entre TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, "rapálogos"), inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2 y cualesquiera otros compuestos que inhiban mTORC1 y mTORC2. Entre los agentes que inhiben la actividad de IgE se incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-igE, tales como, por ejemplo, omalizumab y TNX-901.

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

Los compuestos indicados en la presente memoria pueden utilizarse en combinación con los agentes proporcionados en la presente memoria u otros agentes adecuados, según la condición bajo tratamiento. Por lo tanto, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, puede coadministrarse con otros agentes tal como se ha indicado anteriormente. Al utilizarlo en terapia de combinación, un compuesto indicado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con un segundo agente simultánea o separadamente. Dicha administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosis, la administración simultánea en formas de dosis separadas y la administración separada. Es decir, un compuesto indicado en la presente memoria y cualquiera de los agentes indicados anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto proporcionado en la presente memoria y cualquiera de los agentes indicados anteriormente pueden administrarse simultáneamente, en el que ambos agentes se encuentran presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse solo seguido de cualquiera de los agentes indicados anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración separado, un compuesto proporcionado en la presente memoria y cualquiera de los agentes indicados anteriormente pueden administrarse separados por unos cuantos minutos, o separados por unas cuantas horas, o separados por unos cuantos días.

La administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, puede llevarse a cabo mediante cualquier método que permita la administración del compuesto en el sitio de acción. Una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en dosis individuales o en múltiples dosis mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que presentan utilidades similares, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto, tal como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

En el caso de que un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, se administre en una composición farmacéutica que comprenda uno o más agentes, y el agente presente una semivida más corta que el compuesto proporcionado en la presente memoria, las formas de dosis unitaria del agente y del compuesto proporcionado en la presente memoria pueden ajustarse correspondientemente.

El compuesto proporcionado en la presente memoria y el segundo agente pueden administrarse como composiciones

separadas, p.ej., composiciones farmacéuticas. El modulador de PI3K y el agente pueden administrarse por separado, aunque por la misma vía (p.ej., ambos por vía oral o ambos por vía intravenosa). El modulador de PI3K y el agente pueden administrarse en la misma composición, p.ej., la composición farmacéutica.

- 5 Puede administrarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., un compuesto de fórmula I (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos) en combinación con un agente para enfermedades pulmonares o respiratorias. Entre los ejemplos de agentes para enfermedades pulmonares o respiratorias se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, Dymista (hidrocloruro de azelastina y propionato de fluticasona), Kalydeco (ivacaftor), aerosol nasal Qnasl (dipropionato de beclometasona), tabletas de liberación retardada Rayos (prednisona), Surfaxina (lucinactant), Tudorza Pressair (polvos para inhalación de bromuro de aclidinio), Arcapta (polvo para inhalación de maleato de indacaterol), Daliresp (roflumilast), Xalkori (crizotinib), Cayston (solución de aztreonam para inhalación), Dulera (furoato de mometasona + fumarato de formoterol dihidrato), Teflaro (ceftarolina fosamilo), Adcirca (adalafilo), Tyvaso (treprostinilo), Alvesco (ciclesonida), Patanase (hidrocloruro de olopatadina), Letairis (ambrisentán), Xyzal (dihidrocloruro de levocetirizina), Brovana (tartrato de arformoterol), Tygacil (tigeciclina), Ketek (telitromicina), Spiriva HandiHaler (bromuro de tiotropio), Aldurazyme (laronidasa), Iressa (gefitinib), Xolair (omalizumab), Zemaira (inhibidor de proteinasa alfa1), Clarinex, Qvar (diproponato de beclometasona), Remodulin (treprostinilo), Xopenex, Avelox I.V. (hidrocloruro de moxifloxacino), DuoNeb (sulfato de albuterol y bromuro de ipratropio), Foradil Aerolizer (polvos para inhalación de fumarato de formoterol), Invanz, NasalCrom Nasal Spray, Tavist (fumarato de clemastina), Tracleer (bosentán), Ventolin HFA (aerosol para inhalación de sulfato de albuterol), Biaxin XL (tabletas de liberación extendida de claritromicina), Cefazolina y Dextrosa USP, spray Tri-Nasal (spray de acetónido de triamcinolona), Accolate, Cafcit Inyección, aerosol para inhalación Proventil HFA, spray nasal Rhinocort Aqua, Tequin, cápsulas de Tikosyn, Allegra-D, jarabe de fumarato de clemastina, Curosurf, Dynabac, Infasurf, Priftin, Pulmozyme (dornasa alfa), aerosol intrapleural Sclerosol, Singulair, Synagis, Ceftin (cefuroxima axetilo), Cipro (HCl de ciprofloxacino), Claritin RediTabs (tableta de desintegración rápida de 10 mg de loratadina), spray nasal de Flonasa, Flovent Rotadisk, solución para inhalación (al 5%) de sulfato de metaprotereo, spray nasal Nasacort AQ (acetónido de triamcinolona), Omnicef, Raxar (grepafloxacino), Serevent, Tilade (nedocromilo sódico), Tobi, aerosol para inhalación Vanceril 84 µg doble concentración (dipropionato de beclometasona, 84 µg), tabletas Zagam (esparfloxacino), Zyflo (Zileuton), Accolate, Allegra (hidrocloruro de fexofenadina), spray nasal Astelin, Atrovent (bromuro de ipratropio), Augmentin (amoxicilina/clavulanato), aerosol para inhalación Azmacort (acetónido de triamcinolona), Breathe Right, jarabe Claritin (loratadina), tabletas de liberación prolongada Claritin-D 24 horas (10 mg de loratadina, 240 mg de sulfato de pseudoefedrina), Covera-HS (verapamilo), spray nasal Nasacort AQ (acetónido de triamcinolona), OcuHist, Pulmozyme (dornasa alfa), RespiGam (inmunoglobulina intravenosa del virus sincitial respiratorio), Tavist (fumaarato de clemastina), Tripedia (toxoides diftérico y tetánico y vacuna acelular adsorbida contra Pertussis), Vancenase AQ 84 µg doble concentración, Visipaque (yodixanol), Zosyn (piperacilina sódica/tazobactam sódico estéril), Cedax (ceftibuteno) y Zyrtec (HCl de cetirizina). El agente para enfermedades pulmonares o respiratorias puede ser aerosol para inhalación Arcapta, Daliresp, Dulera, Alvesco, Brovana, Spiriva HandiHaler, Xolair, Qvar, Xopenex, DuoNeb, Foradil Aerolizer, Accolate, Singulair, Flovent Rotadisk, Tilade, Vanceril, Zyflo o Azmacort. El agente para enfermedades pulmonares o respiratorias puede ser Spiriva HandiHaler.

40 Puede administrarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., un compuesto de fórmula I (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos) en combinación con un agente para enfermedades inmunitarias o infecciosas. Entre los ejemplos de agentes para enfermedades inmunitarias o infecciosas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, Horizant (gabapentina enacarbilo), aerosol nasal Qnasl (dipropionato de beclometasona), tabletas de liberación retardada Rayos (prednisona), Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, fumarato de disoproxilo tenofovir), Tudorza Pressair (polvos para inhalación de bromuro de aclidinio), Arcapta (polvos para inhalación de maleato de indacaterol), Benlysta (belimumab), Complera (emtricitabina/rilpivirina/fumarato de disoproxilo tenofovir), Daliresp (roflumilast), Difidic (fidaxomicina), Edurant (rilpivirina), Firazyr (icatibant), Gralise (gabapentina), Incivek (telaprevir), Nuloxij (belatacept), Victrelis (boceprevir), Cayston (aztreonam para solución para inhalación), Egrifta (tesamorelina para inyección), Menveo (vacuna contra la meningitis), Oravig (miconazol), Prevnar 13 (vacuna conjugada 13-valente neumocócica), Teflaro (ceftarolina fosamilo), Zortress (everolimus), Zymaxid (solución oftálmica de gatifloxacino), Bepreve (solución oftálmica de besilato de bepotastina), Berinert (inhibidor de esterasa C1 (humana)), Besivance (suspensión oftálmica de besifloxacino), Cervarix [vacuna bivalente de papilomavirus humano (tipos 16 y 18), Recombinante], Coartem (artemeter/lumefantrina), Hiberix (vacuna conjugada contra Haemophilus b; conjugado de toxoide tetánico), Ilaris (canakinumab), Ixiaro (vacuna contra la encefalitis japonesa, inactivada y adsorbida), Kalbitor (ecallantide), Qutenza (capsaicina), Vibativ (telavancina), Zirgan (gel oftálmico de ganciclovir), Aptivus (tipranavir), Astepro (spray nasal de hidrocloruro de azelastina), Cinryze (inhibidor de C1(humano)), Intelence (etravirina), Moxatag (amoxicilina), Rotarix (vacuna contra rotavirus, viva, oral), Tysabri (natalizumab), Viread (fumarato de disoproxilo tenofovir), Altabax (retapamulina), AzaSite (azitromicina), Doribax (doripenem), Extina (ketoconazol), Isentress (raltegravir), Selzentry (maraviroc), Veramyst (furoato de fluticasona), Xyzal (dihidrocloruro de levocetirizina), Eraxis (anidulafungina), Gardasil (papilomavirus humano cuadrivalente (tipos 6, 11, 16 y 18) vacuna recombinante), Noxafil (posaconazol), Prezista (darunavir), Rotateq (vacuna contra rotavirus, pentavalente oral viva), Tyzeka (telbivudina), Veregen (kunecatequinas), Aptivus (tipranavir), Baraclude (entecavir), Tygacil (tigeciclina), Ketek

(telitromicina), Tindamax, tinidazol, Xifaxan (rifaximina), Amevive (alefacept), FluMist (vacuna contra el virus Influenza), Fuzeon (enfuvirtida), Lexiva (fosamprenavir calcio), Reyataz (sulfato de atazanavir), Alinia (nitazoxanida), Clarinex, Daptacel, Fluzona sin conservantes, Hepsera (adefovir dipivoxilo), vacuna Pediarix, Pegasys (peginterferón alfa-2a), Restasis (emulsión oftálmica de ciclosporina), Sustiva, Vfend (voriconazol), Avelox I.V. (hidrocloruro de moxifloxacino), 5 Cancidas, Peg-Intron (peginterferón alfa-2b), Rebetol (ribavirina), Spectracef, Twinrix, Valcyte (HCl de valganciclovir), Viread (fumarato de disoproxilo tenofovir), Xigris (drotrecogina alfa [activada]), ABREVA (docosanol), Biaxin XL (tabletas de liberación prolongada de claritromicina), Cefazolina y dextrosa USP, Children's Motrin Cold, Evoxac, 10 cápsulas y solución oral Kaletra, solución (al 1%) de lamisilo (hidrocloruro de terbinafina), loción de dipropionato de lotrisona (clotrimazol/dipropionato de betametasona), Malarone (atovacuona; tableta de hidrocloruro de proguanilo), tabletas Rapamune (sirolimus), Mousse Rid, spray Tri-Nasal (spray de acetónido de triamcinolona), crema vaginal Trivagizole 3 (clotrimazol), tableta Trizivir (sulfato de abacavir; lamivudina; zidovudina AZT), Agenerase (amprenavir), Cleocin (fosfato de clindamicina), Famvir (famciclovir), Norvir (ritonavir), gel Panretin, solución oral Rapamune (sirolimus), Relenza, Syncerid I.V., cápsula Tamiflu, Vistide (cidofovir), Allegra-D, CellCept, jarabe de fumarato de clemastina, Cleocin (fosfato de clindamicina), Dynabac, terapia de combinación REBETRON (TM), Simulect, Timentin, 15 Viroptic, INFANRIX (toxoides diftérico y tetánico y vacuna acelular adsorbida contra Pertussis), cápsulas de acyclovir, Aldara (imiquimod), Aphthasol, Combivir, Condylox Gel al 0,5% (pokofilox), Famvir (famciclovir), Flagyl ER, spray nasal Flonase, Fortovase, INFERGEN (interferón alfacon-1), Intron A (interferón alfa-2b, recombinante), Norvir (ritonavir), 20 tabletas Rescriptor (tabletas de mesilato de delavirdina), SPORANOX (itraconazol), Stromectol (ivermectina), Taxol, Trovan, VIRACEPT (mesilato de nelfinavir), Zerit (estavudina), Albenza (albendazol), Aphthasol (Amlexanox), parche Carrington, Confide, Crixivan (sulfato de Indinavir), concentrado oral Gastrocrom (cromolyn sódico), Havrix, tabletas de Lamisil (hidrocloruro de terbinafina), Leukine (sargramostim), Cytovene oral, RespiGam (inmunoglobulina intravenosa del virus sincitial respiratorio), Videx (didanosina), Viramune (nevirapina), Vistide (cidofovir), implante Vitrasert, Zithromax (azitromicina), Cedax (ceftibuteno), claritromicina (Biaxin), Epivir (lamivudina), Intron A (Interferón alfa-2b, recombinante), Invirase (saquinavir), Valtrex (HCl de valacyclovir), dispositivo confirmador de transferencia 25 Western, Zerit (estavudina) y Zyrtec (HCl de cetirizina).

En algunas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de HDAC.

En algunas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de mTOR, tal como, p.ej., everolimus (RAD 001).

30 En algunas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de proteasoma, tal como, p.ej., bortezomib o carfilzomib.

35 El segundo agente puede ser un anticuerpo o un agente biológico, tal como, p.ej., alemtuzumab, rituximab, ofatumumab, o brentuximab vedotina (SGN-035). El segundo agente puede ser rituximab. El segundo agente puede ser rituximab y la terapia de combinación puede ser para tratar, prevenir y/o controlar LNHi, LF, cáncer esplénico de zona marginal, nodal de zona marginal, extranodal de zona marginal y/o LLS.

40 Puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con bendamustina y un agente activo adicional. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNHi.

45 Puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con riotuximab y un agente activo adicional. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNHi.

50 Puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con bendamustina y rituximab. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNHi.

55 Puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC.

60 Puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un anticuerpo o un agente biológico, tal como, p.ej., alemtuzumab, rituximab, ofatumumab, o brentuximab vedotina (SGN-035). El segundo agente puede ser rituximab. El segundo agente puede ser rituximab y la terapia de combinación puede ser para tratar, prevenir y/o controlar LNHi, LF, cáncer esplénico de zona marginal, nodal de zona marginal, extranodal de zona marginal y/o LLS.

65 Puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable

(p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un agente citotóxico, tal como, p.ej., bendamustina, gemcitabina, oxaliplatino, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, antraciclina (p.ej., daunorubicina o daunomicina, doxorrubicina), actinomicina, dactinomicina, bleomicina, clofarabina, nelarabina, cladribina, asparaginasa, metotrexato o pralatrexato.

5 Puede utilizarse un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con otro u otros agentes anticáncer o agentes quimioterapéuticos, tales como, p.ej., fludarabina, ibrutinib, fostamatinib, lenalidomida, talidomida, rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona o R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina o hidroxidaunomicina, vincristina u oncovina y prednisona).

10 Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se ha encontrado que un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88) no afecta a la ruta de BTK o MEK. De acuerdo con lo anterior, se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un inhibidor de BTK. El inhibidor de BTK puede ser ibrutinib. El inhibidor de BTK puede ser AVL-292. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCBGD. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNH. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC.

15 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un inhibidor de MEK. El inhibidor de MEK puede ser trametinib/GSK1120212 (*N*-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2*H*)-il}fenil)acetamida), selumetinib (6-(4-bromo-2-cloroanilino)-7-fluoro-*N*-(2-hidroxietoxi)-3-metilbencimidazol-5-carboxamida), pimasertib/AS703026/MSC1935369 ((S)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-3-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)isonicotinamida), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2*S*)-piperidín-2-il]jazetidín-3-ol), refametinib/BAY869766/RDEA119 (*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropán-1-sulfonamida), PD-0325901 (*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-benzamida), TAK733 ((R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidín-4,7(3H,8H)-diona), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida), RO5126766 (3-[3-fluoro-2-(metilsulfamolamino)-4-piridil]metil)-4-metil-7-pirimidín-2-ioxicromén-2-ona), WX-554, RO4987655/CH4987655(3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-*N*-(2-hidroxietoxi)-5-((3-oxo-1,2-oxazinán-2-il)metil)benzamida), o AZD8330 (2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-*N*-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-carboxamida). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCBGD. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCTC.

20 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un inhibidor de EZH2. El inhibidor de EZH2 puede ser EPZ-6438, GSK-126, GSK-343, EI1, o 3-deazaneplanocino A (DNNe). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCBGD. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNH. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCTC.

25 La presente exposición se refiere a un método de tratamiento o control de cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un inhibidor de bcl-2. El inhibidor de BCL2 puede ser ABT-199 (4-[4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazín-1-il]-*N*-[[3-nitro-4-[[tetrahidro-2*H*-pirán-4-il]metil]amino]fenil]sulfonil)-2-[(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridín-5-il)oxi]benzamida), ABT-737(4-[4-[(2-(4-clorofenil)fenil)metil]piperazín-1-il]-*N*-[4-[(2*R*)-4-(dimetilamino)-1-fenilsulfanilbután-2-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonilbenzamida), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-cloro-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazín-1-il)-*N*-((4-((4-morfolino-1-(fenil)bután-2-il)amino)-3((triflutorometil)estilfonil)fenil)estilfonil)benzamida), GX15-070 (mesilato de obatoclax, (2*Z*)-2-[(5*Z*)-5-[(3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)metilidén]-4-metoxipirrol-2-ilidén]indol; ácido metanosulfónico)), o G3139 (Oblimersen). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCBGD. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LNH. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCTC.

- 5 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control de LNH_i, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab. El paciente puede ser de edad avanzada. El LNH_i puede ser recidivante o refractario.
- 10 Se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control de LNH_i, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con bendamustina. El LNH_i puede ser recidivante o refractario.
- 15 Se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control de LNH_i, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab y en combinación adicional con bendamustina. El LNH_i puede ser recidivante o refractario.
- 20 25 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control de LNH_i, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con lenalidomida. El LNH_i puede ser recidivante o refractario.
- 30 35 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control de LLC, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab. El paciente puede ser de edad avanzada. La LLC puede ser recidivante o refractaria.
- 40 45 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control de la LLC, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con bendamustina. La LLC puede ser recidivante o refractaria.
- 50 55 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control de LLC, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con lenalidomida. La LLC puede ser recidivante o refractaria.
- 60 65 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control de LCBGD, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab. El paciente puede ser de edad avanzada. El LCBGD puede ser recidivante o refractario.
- 70 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del LCBGD, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con bendamustina. El LCBGD puede ser recidivante o refractario.
- 75 80 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del LCBGD, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab, y en combinación adicional con bendamustina. El LCBGD puede ser recidivante o refractario.

- 5 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del LCBGD, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con R-GDP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona). El LCBGD puede ser recidivante o refractario. El tratamiento puede llevarse a cabo después del tratamiento con R-CHOP.
- 10 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del LCBGD, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con ibrutinib. El LCBGD puede ser recidivante o refractario.
- 15 En la presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control del linfoma de células T (CLTP o LCTC), que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab. El linfoma de células T puede ser recidivante o refractario.
- 20 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del linfoma de células T (CLTP o LCTC), que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con bendamustina. El linfoma de células T puede ser recidivante o refractario.
- 25 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del linfoma de células T (CLTP o LCTC), que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab, y en combinación adicional con bendamustina. El linfoma de células T puede ser recidivante o refractario.
- 30 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del linfoma de células T (CLTP o LCTC), que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con romidepsina. El linfoma de células T puede ser recidivante o refractario.
- 35 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del linfoma de células T (CLTP o LCTC), que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab. El linfoma de células T puede ser recidivante o refractario.
- 40 Se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control del linfoma de células del manto, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab. El linfoma de células del manto puede ser recidivante o refractario.
- 45 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control del linfoma de células del manto, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con bendamustina. El linfoma de células del manto puede ser recidivante o refractario.
- 50 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del linfoma de células del manto, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab, y en combinación adicional con bendamustina. El linfoma de células del manto puede ser recidivante o refractario.
- 55 En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del linfoma de células del manto, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con rituximab, y en combinación adicional con bendamustina. El linfoma de células del manto puede ser recidivante o refractario.
- 60 Además, en la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento o control del linfoma de células del manto, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con ibrutinib. El linfoma de células del manto puede ser recidivante o refractario.
- 65 Además, sin limitarse a ninguna teoría en particular, se ha encontrado que las células de cáncer muestran perfiles de sensibilidad diferentes a la doxorrbicina y a los compuestos proporcionados en la presente memoria. De esta manera,

5 se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con doxorrubicina. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA.

10 10 Se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con AraC. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LMA.

15 15 Pueden utilizarse los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88 o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más segundos agentes o segunda terapia proporcionada en la presente memoria.

20 20 El segundo agente puede ser un conjugado de anticuerpo-fármaco, tal como, p.ej., inotuzumab ozogamicina, o brentuximab vedotina.

25 25 El segundo agente puede ser un agente citotóxico, tal como, p.ej., bendamustina, gemcitabina, oxaliplatino, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, antraciclina (p.ej., daunorubicina o daunomicina, doxorrubicina), actinomicina, dactinomicina, bleomicina, clofarabina, nelarabina, cladribina, asparaginasa, metotrexato o pralatrexato.

30 30 El segundo agente puede ser otro u otros agentes anticáncer o agentes quimioterapéuticos, tales como, p.ej., fludarabina, ibrutinib, fostamatinib, lenalidomida, talidomida, rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona o R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina o hidroxidaunomicina, vincristina o oncovina, prednisona).

35 35 El segundo agente puede ser un anticuerpo de una citoquina (p.ej., un anticuerpo de IL-15, un anticuerpo de IL-21, un anticuerpo de IL-4, un anticuerpo de IL-7, un anticuerpo de IL-2 o un anticuerpo de IL-9). El segundo agente puede ser un inhibidor de JAK1, un inhibidor de JAK3, un inhibidor pan-JAK, un inhibidor de BTK, un inhibidor de SYK o un inhibidor de PI3K delta. El segundo agente puede ser un anticuerpo de una quimioquina.

40 40 Sin limitarse a ninguna teoría en particular, una terapia de combinación dirigida indicada en la presente memoria presenta efectos secundarios reducidos y/o una eficacia potenciada. Por ejemplo, en la presente memoria se da a conocer una terapia de combinación para tratar el LLC con un compuesto indicado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88) y un segundo agente activo (p.ej., anticuerpos de IL-15, anticuerpos de IL-21, anticuerpos de IL-4, anticuerpos de IL-7, anticuerpos de IL-2, anticuerpos de IL-9, inhibidores de JAK1, inhibidores de JAK3, inhibidores pan-JAK, inhibidores de BTK, inhibidores de SYK y/o inhibidores de PI3k delta).

45 45 Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se ha encontrado que un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88) no afecta a la ruta de BTK o MEK. De acuerdo con lo anterior, se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un inhibidor de BTK. El inhibidor de BTK puede ser ibrutinib. El inhibidor de BTK puede ser AVL-292. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCBGD. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLC.

55 55 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un inhibidor de MEK. El inhibidor de MEK puede ser tametinib, selumetinib, AST03026/MSC1935369, XL-518/GDC-0973, BAY869766/RDEA119, GSK1120212 (trametinib), pimasertib, refametinib, PD-0325901, TAK733, MEK162/ARRY438162, RO5126766, WX-554, RO4987655/CH4987655 o AZD8330. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCBGD. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCTC.

60 60 Se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un inhibidor de bcl-2. El inhibidor de BCL2 puede ser ABT-199, ABT-737, ABT-263, GX15-070 (mesilato de

obatoclax) o G3139 (Genasense). El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCBGD. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LCTC.

Además, sin limitarse a ninguna teoría en particular, se ha encontrado que las células de cáncer muestran perfiles de sensibilidad diferentes a la doxorrubicina y a los compuestos proporcionados en la presente memoria. De esta manera, se da a conocer en la presente memoria un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con doxorrubicina. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LLA.

La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento o control del cáncer o neoplasia maligna hemática, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria (p.ej., los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88), o un derivado farmacéuticamente aceptable (p.ej., sal o solvato) del mismo, en combinación con un AraC. El cáncer o neoplasia maligna hemática puede ser LMA.

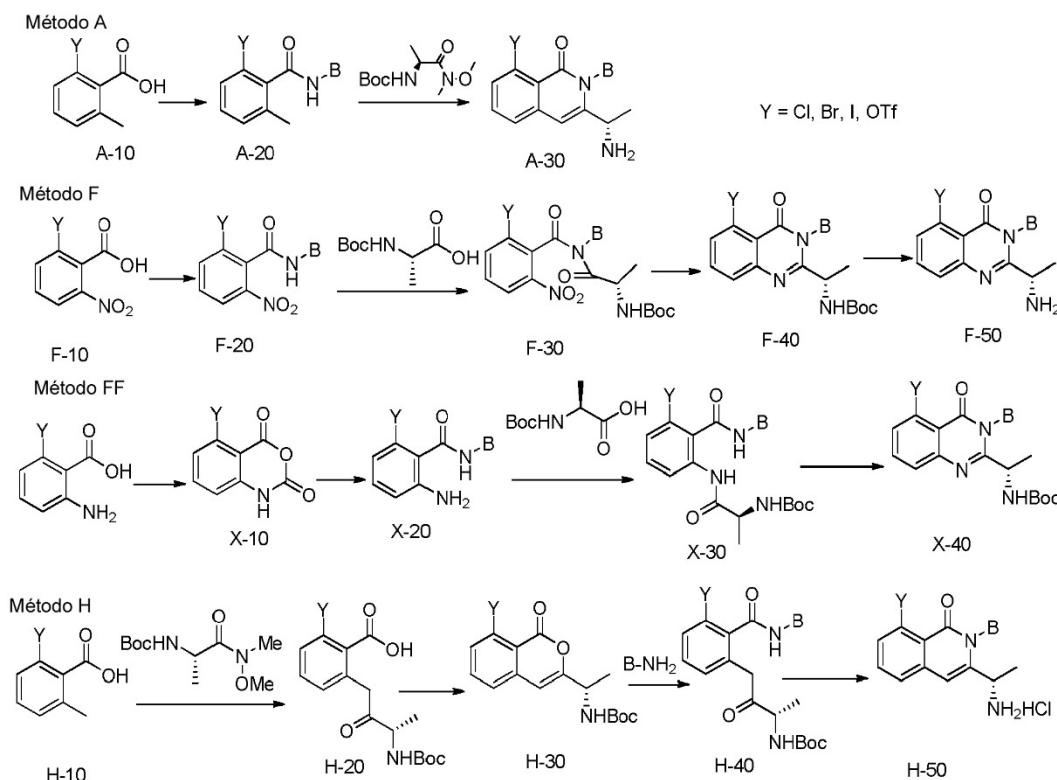
Pueden utilizarse los compuestos nº 2, 4, 7, 9, 17, 19, 26, 27, 30, 32, 35, 37, 38, 40, 41, 52, 60, 61, 63, 73, 75, 77, 79, 80, 81 y 88 o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más segundos agentes o segunda terapia proporcionada en la presente memoria.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados posteriormente ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos proporcionados en la presente memoria y métodos de preparación de dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente exposición no se encuentra limitada en modo alguno al alcance según los ejemplos y preparaciones siguientes. En los ejemplos siguientes, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen en forma de una mezcla racémica. Dichas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros individuales mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia.

30 Síntesis de compuestos

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse opcionalmente según métodos conocidos de la técnica. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden sintetizarse según los esquemas posteriores. El esquema 1 muestra la síntesis de amina A-30 y H-50. El esquema 2 muestra la síntesis de amida D-20 y la fórmula IA.

Esquema 1

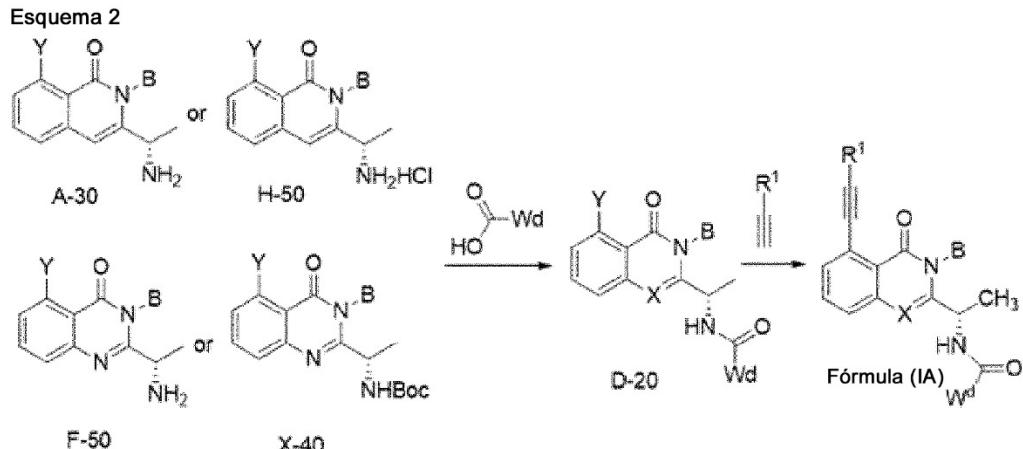


Específicamente, en el esquema 1 en el método A, se genera el compuesto amina isoquinolina A-30 en dos etapas. Por ejemplo, en la primera etapa, el compuesto A-10 se convierte en compuesto A-20. El compuesto A-20 se acopla con (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo, proporcionando el compuesto A-30. Pueden prepararse opcionalmente compuestos isoquinolinona según el método H. Por ejemplo, el compuesto H-10 se acopla con (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo, generando el compuesto H-20, que a continuación se convierte en H-30. El compuesto H-30 se hace reaccionar con B-NH₂, formando el compuesto H-40, que después se trata con, p.ej., un ácido, proporcionando H-50.

10 En el método F, se genera la quinazolinona F-50. Por ejemplo, el compuesto F-10 se convierte en compuesto F-20, que se acopla con ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico, formando F-30. A continuación, se convierte el compuesto F-30 en F-40. El compuesto F-40 se desprotege, proporcionando el compuesto F-50. Alternativamente, puede prepararse quinazolinona X-40 partiendo de ácido 2-amino-6-clorobenzoico, generando el compuesto X-10, que puede convertirse en el compuesto X-20. El compuesto X-20 puede acoplarse con ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico, generando el compuesto X-30, que puede convertirse en el compuesto deseado X-40.

En el esquema 2, el compuesto amina A-30, F-50, X-40 o H-50 se trata con Wd-C(O)OH, proporcionando la amida D20, que se trata con un alquino, generando un compuesto de fórmula (IA).

20 www.ijerph.com International Journal of Environmental Research and Public Health



Ejemplos

25 Ejemplos químicos

Las entidades químicas indicadas en la presente memoria pueden sintetizarse según uno o más esquemas ilustrativos en la presente memoria y/o técnicas bien conocidas.

30 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones indicadas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperaturas de entre -10°C y 200°C. Además, excepto en el caso de que se especifique lo contrario, los tiempos de reacción y condiciones pretenden ser aproximados, p.ej., a aproximadamente presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de entre aproximadamente -10°C y 35 aproximadamente 110°C durante un periodo que es, por ejemplo, de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan transcurrir durante la noche pueden producirse durante un periodo medio de aproximadamente 16 horas.

Los términos "solvente", "solvente orgánico" y "solvente inerte" se refieren a un solvente inerte bajo las condiciones de reacción indicadas junto con la reacción, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones indicadas en la presente memoria son solventes orgánicos inertes. A menos que se especifique lo contrario, por cada gramo del reactivo limitante, un cm^3 (o ml) de solvente constituye un equivalente en volumen.

45 El aislamiento y purificación de las entidades químicas e intermediarios indicados en la presente memoria puede llevarse a cabo, si se desea, mediante cualquier procedimiento adecuado de separación o purificación, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía en capa gruesa o una combinación de dichos procedimientos. Se proporcionan ilustraciones específicas de procedimientos adecuados de separación y aislamiento en referencia a los ejemplos posteriormente en la presente memoria. Sin embargo, también pueden utilizarse otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento.

50

En caso de que se desee, pueden resolverse los isómeros (R) y (S) de los compuestos ejemplares no limitativos, en caso de hallarse presentes, mediante métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante formación de sales o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, mediante formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo la oxidación o reducción enzimática, seguido de la separación de los enantiómeros modificados y no modificados, o la cromatografía gas-líquido o líquida en un medio quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice, con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. Alternativamente, puede sintetizarse un enantiómero específico mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica. Además, los atropisómeros (es decir, estereoisómeros de la rotación impedita en torno a enlaces sencillos) de compuestos proporcionados en la presente memoria pueden resolverse o aislarse mediante métodos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, determinados sustituyentes B de un fenilo orto- o meta-sustituido puede formar atropisómeros, en donde pueden separarse y aislarse.

Los compuestos indicados en la presente memoria pueden ponerse en contacto opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de ácido correspondientes. Además, los compuestos indicados en la presente memoria pueden ponerse en contacto opcionalmente con una base farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de base correspondientes.

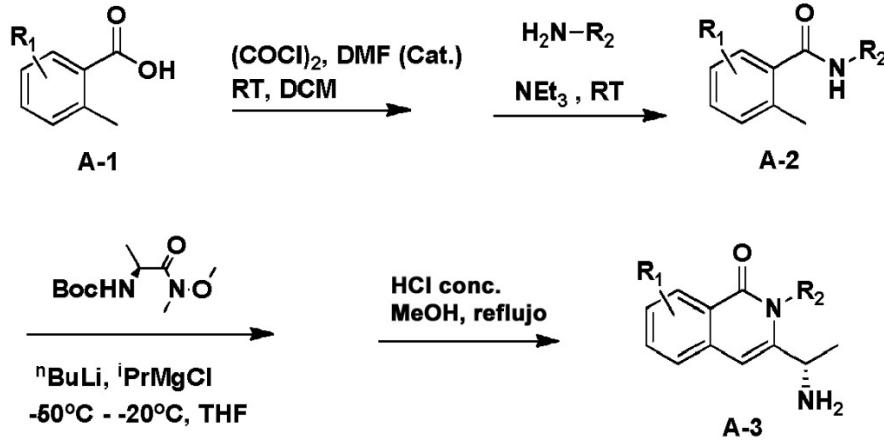
Opcionalmente, pueden generalmente sintetizarse compuestos proporcionados en la presente memoria mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles para sintetizar dichas entidades químicas resultan tanto fácilmente evidentes como accesibles al experto en la materia basándose en la presente exposición. Muchos de los compuestos de partida sustituidos opcionalmente y otros reactivos se encuentran disponibles comercialmente, p.ej., de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) o pueden ser fácilmente preparados por el experto en la materia, mediante la utilización de metodología sintética utilizada habitualmente.

El comentario, posteriormente, se ofrece a fin de ilustrar determinados de los diversos métodos disponibles para la utilización en la preparación de los compuestos y no pretende ser limitativa del alcance de las reacciones o secuencias de reacción que pueden utilizarse en la preparación de los compuestos proporcionados en la presente memoria.

Métodos sintéticos generales

Los compuestos que se describen en términos generales se entenderán más fácilmente en referencia a los ejemplos a continuación, que se incluyen con fines meramente ilustrativos de determinados aspectos y realizaciones, y no pretenden ser limitativos de dichos aspectos y realizaciones.

(i) Método general para la síntesis de núcleos de amina:



Método A:

Condiciones generales para la preparación de (S)-3-(1-aminoethyl)-isoquinolín-1(2H)-onas:

A una mezcla bajo agitación de un ácido o-metilbenzoico dado (**A-1**) (1 eq, p.ej., 1,5 moles) y DMF (catalítico, p.ej., 2 ml) en DCM (1,2 M, p.ej., 1275 ml) a TA, se añadió cloruro de oxalilo (1,1 eq, p.ej., 1,65 moles) durante 5 min y la mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y la solución resultante (solución A) se utilizó directamente en la etapa siguiente.

A una mezcla bajo agitación de anilina (1,05 eq, p.ej., 1,58 moles) y trietilamina (2,1 eq, p.ej., 3,15 moles) en DCM

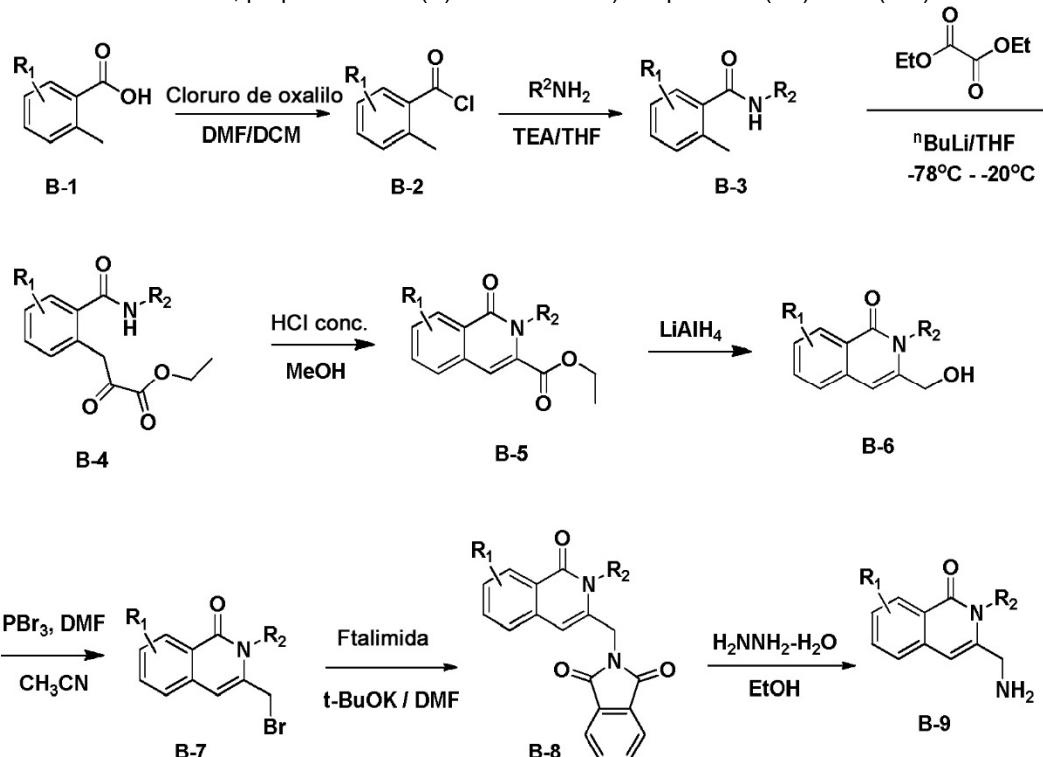
(1,2 M, p.ej., 1350 ml), la solución A anteriormente indicada (p.ej., 150 ml) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura de reacción entre 25°C y 40°C mediante un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 2 h y después se añadió agua (p.ej., 1000 ml). Se separaron las capas orgánicas y se lavaron con agua (2x, p.ej., 1000 ml); se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El producto se suspendió en n-heptanos (p.ej., 1000 ml) y se sometió a agitación a TA durante 30 min. El precipitado se recogió mediante filtración, se enjuagó con heptanos (p.ej., 500 ml) y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando la amida (A-2).

5 A una mezcla bajo agitación de amida (A-2) (1 eq., p.ej., 173 mmoles) en THF anhídrico (p.ej., 250 ml) a -30°C bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en hexanos (2,5 eq., 2,5 M, 432 moles) gota a gota durante 30 min, manteniendo simultáneamente la temperatura interna entre -30°C y -10°C. A continuación, la mezcla resultante se sometió a agitación a -30°C durante 30 min.

10 A una mezcla bajo agitación de 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (1,5 eq., p.ej., 260 mmoles) en THF anhídrico (p.ej., 250 ml) a -30°C bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (1,65 eq., 1 M, p.ej., 286 mmoles) durante 30 min, manteniendo simultáneamente la temperatura interna entre -30°C y -10°C. La mezcla resultante se sometió a agitación a -30°C durante 30 min. A continuación, se añadió lentamente dicha solución a la mezcla de reacción anteriormente indicada, manteniendo simultáneamente la temperatura interna entre -30°C y -10°C. La mezcla resultante se sometió a agitación a -15°C 15 durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (p.ej., 50 ml) y después se acidificó con HCl conc. a una temperatura de entre -10°C y 0°C para ajustar el pH a 1-3. La mezcla se dejó que se calentase hasta la TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (p.ej., 480 ml) y después se añadió rápidamente a TA HCl conc. (p.ej., 240 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación bajo reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, reduciendo el volumen a aproximadamente 450 ml. El residuo se extrajo con una mezcla 2:1 de heptano y acetato de etilo (p.ej., 2 x 500 ml). La capa acuosa se basificó con hidróxido amónico concentrado para ajustar el valor del pH a 9-10, manteniendo simultáneamente la temperatura interna entre -10°C y 0°C. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (p.ej., 3x300 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (p.ej., 1200 ml) a TA. A dicha solución se añadió ácido D-(-)-tartárico (0,8 eq., p.ej., 21 g, 140 mmoles) en una porción a TA. Tras someter a agitación a TA durante 30 min, precipitó un sólido blanco y la mezcla formó una suspensión a TA durante 10 h. El sólido se recolectó mediante filtración y se enjuagó con MeOH (p.ej., 3x50 ml). El sólido recolectado se suspendió en agua (p.ej., 500 ml) y después se neutralizó con solución concentrada de hidróxido amónico a TA, ajustando el pH a 9-10. La mezcla se extrajo con DCM (p.ej., 3 x 200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. 20 El filtrado se concentró al vacío, proporcionando (S)-3-81-aminoethyl)-isoquinolín-1(2H)-onas (A-3).

25

30

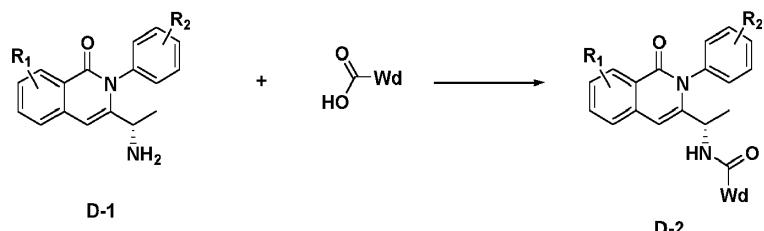


35

Método B:

Condiciones generales para la preparación de 3-(aminometil)-isoquinolín-1(2H)-onas:

- Una mezcla de ácido benzoico (B-1) (1 eq., p.ej., 400 mmoles), cloruro de oxalilo (2 eq., p.ej., 101 g, 800 mmoles) y DMF (catalítico, p.ej., 0,2 ml) en DCM (1 M, p.ej., 400 ml) se sometió a agitación a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, proporcionando el cloruro de ácido (B-2). El producto obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- Una mezcla de amina R_2NH_2 (1,05 eq., p.ej., 420 mmoles) y trietilamina (1,7 eq., 700 mmoles) en DCM (1,4 M, p.ej., 300 ml) se sometió a agitación a TA durante 10 min. A dicha mezcla, se añadió gota a gota cloruro de ácido (B-2) (1 eq., p.ej., 400 mmoles) y la mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (p.ej., 300 ml) y se extrajo con DCM (p.ej., 3x200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto. El producto se suspendió en éter isopropílico (p.ej., 300 ml), se sometió a agitación bajo reflujo durante 30 min y después se enfrió a 0-5°C. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el producto amida (B-3).
- A una solución bajo agitación de amida (B-3) (1,0 eq., p.ej., 0,1 moles) en THF anhídrico (0,4 M, p.ej., 225 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en hexanos (2,5 M, 3 eq., p.ej., 120 ml, 0,3 moles) durante un periodo de tiempo de 1 h, manteniendo simultáneamente una temperatura interna de entre -78°C y -50°C. La mezcla resultante se sometió a agitación a -70°C durante 1 h y después se añadió rápidamente oxalato de dietilo (1,2 eq., p.ej., 17,5 g, 0,12 moles) (con un incremento de temperatura a -20°C tras la adición). La mezcla se sometió a agitación a -50°C durante 10 min y después se desactivó con agua (p.ej., 100 ml). La sal inorgánica se eliminó mediante filtración y el filtrado se lavó con acetato de etilo (p.ej., 2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (p.ej., 100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto en forma de un semisólido. El producto se suspendió en éter isopropílico (p.ej., 100 ml) a TA durante 10 min. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el producto (B-4). El producto obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente.
- El compuesto (B-4) (1 eq., p.ej., 88 mmoles) se disolvió a 0,9 M en HCl/MeOH (100 ml, p.ej., 10 M) y la mezcla resultante se sometió a agitación bajo reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo formó una suspensión en acetato de etilo (100 ml) a TA durante 30 min. Se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con acetato de etilo (3x50 ml) y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el producto (B-5).
- A una suspensión bajo agitación de hidruro de litio-aluminio (3 eq., p.ej., 15,6 g, 410 mmoles) en THF anhídrico (0,3 M, p.ej., 500 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente (B-5) (1 eq., p.ej., 137 mmoles) durante un periodo de tiempo de 10 min. Se dejó que la mezcla resultante se calentase a -30°C y se sometió a agitación durante 30 min. A continuación, la mezcla se enfrió a -78°C y se desactivó cuidadosamente con agua (p.ej., 100 ml). Se dejó que la mezcla se calentase a TA, se filtró a través de gel de sílice (p.ej., 20 g) y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla de producto se vertió en H_2O (p.ej., 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (p.ej., 3x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (p.ej., 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El producto se suspendió en acetato de etilo (p.ej., 30 ml) y se sometió a agitación durante 10 min. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el producto (B-6).
- Se disolvió tribromuro de fósforo (1,2 eq., p.ej., 3,42 g, 12,6 mmoles) y DMF (2,0 eq., p.ej., 1,6 g, 21,0 mmoles) en CH_3CN (0,13 M, p.ej., 100 ml) y la mezcla resultante se sometió a agitación a -10°C durante 10 min. A dicha mezcla se añadió en porciones alcohol (B-6) (1,0 eq., 10,5 mmoles). Se dejó que la mezcla resultante se calentase hasta la TA y se sometió a agitación durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a 0-5°C y después se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (p.ej., 3 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (acetato de etilo al 20%-éter de petróleo), proporcionando el producto bromuro (B-7).
- A una mezcla bajo agitación de ftalimida (1,1 eq., p.ej., 6,93 mmoles) en DMF (p.ej., 20 ml) a TA, se añadió en porciones terc-butóxido potásico (1,5 eq., p.ej., 1,1 g, 9,45 mmoles) durante 10 min y después se añadió bromuro (B-7) (1,0 eq., p.ej., 6,3 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó que se enfriase hasta la TA y después se vertió en hielo-agua (p.ej., 30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (p.ej., 3 x 20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (p.ej., acetato de etilo al 16%-éter de petróleo), proporcionando el producto diona (B-8).
- Se disolvió diona (B-8) (1,0 eq., p.ej., 1,5 mmoles) e hidrato de hidrazina (p.ej., 8,0 eq., 600 mg, 12 mmoles) en EtOH (p.ej., 20 ml) y la mezcla resultante se sometió a agitación bajo reflujo durante 1 h. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la TA y después se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (p.ej., 10 ml). El filtrado agrupado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (p.ej., MeOH al 2,5%-DCM), proporcionando la amina (B-9).
- (ii) *Métodos generales de síntesis de amida:*

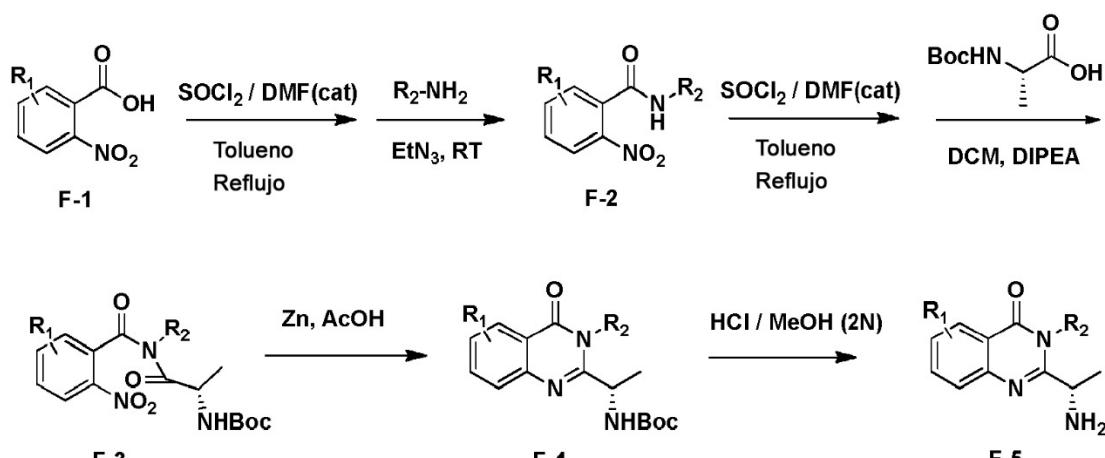


Método D:

5 A una mezcla de amina (D-1) (1,0 eq., p.ej., 0,5 mmoles), se añadieron secuencialmente ácido carboxílico W_d-COOH (1,1 eq, e.g., 0,55 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 eq, p.ej., 0,17 ml, 1,0 mmol) en DMF anhidro (p.ej., 5 ml), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,3 eq., p.ej., 0,65 mmoles) e hidrocloruro de EDC (1,3 eq, p.ej., 0,65 mmoles) y la mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 2 a 16 h. Se añadió hielo-agua o solución de carbonato sódico saturado a la mezcla de reacción y después se sometió a agitación durante 10 min. El precipitado se recolectó mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó al vacío. El sólido recolectado se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (p.ej., MeOH al 0-10%-DCM), proporcionando el producto amida (D-2).

10 Método E:

15 Una solución de amina (D-1) (1 eq., p.ej., 0,25 mmoles), ácido carboxílico W_d-COOH (1,1 eq.) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,3 eq.) en dimetilformamida (0,1 M) se trató con diisopropiletilamina (2 eq.) y seguidamente con hidrocloruro de EDC (1,3 eq., p.ej., 63 mg). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5x solvente) y se añadió ácido acético (1,5 eq.); después, la mezcla se sometió a agitación en un baño de hielo durante 40 min. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua (p.ej., 3x 3 ml). El sólido recolectado se secó al vacío, proporcionando la amida (D-2).



Método F:

25 A una mezcla bajo agitación de ácido nitrobenzoico (F-1) (1,0 eq, p.ej., 1,0 moles) y DMF (p.ej., 2 ml) en tolueno (p.ej., 800 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,0 eq., p.ej., 292 ml, 1,0 mol) (durante 15 min) y la mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 1,5 h. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la TA y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (p.ej., 100 ml) para formar la solución A, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

30 A una mezcla bajo agitación de una amina dada R₂-NH₂ (1,1 eq., p.ej., 102,4 g, 1,1 moles) y trietilamina (2,0 eq., p.ej., 280 ml, 2,0 moles) en DCM (1,6 M, p.ej., 700 ml) se añadió gota a gota una solución A, manteniendo simultáneamente una temperatura de reacción inferior a 10°C. La mezcla resultante se dejó que se calentase hasta la TA y después se sometió a agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua (p.ej., 1,0 l) y se sometió a agitación durante 15 min. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se enjuagó con éter isopropílico (p.ej., 3x100 ml) y éter de petróleo (p.ej., 3x100 ml) y después se secó al vacío, proporcionando el producto amida (F-2).

35 Una mezcla de nitrobenzamida (F-2) (1,0 eq., p.ej., 20,0 mmoles) y DMF (cat.) en tolueno (0,3 M, p.ej., 60 ml) a TA, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,2 eq., p.ej., 12 ml, 164 mmoles) (durante 5 min) y la mezcla resultante se sometió a agitación bajo reflujo durante 2 h. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la TA y después se concentró al

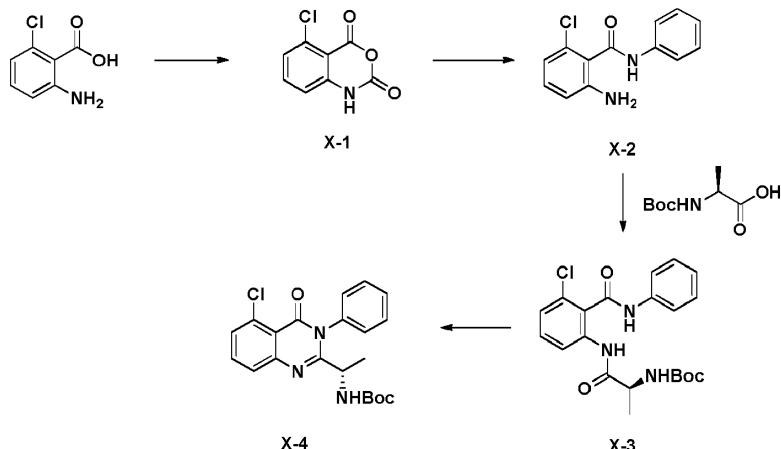
vacío. El residuo se disolvió en DCM (p.ej., 10 ml) para formar la solución B, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

5 A una mezcla bajo agitación de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (0,8 eq., p.ej., 16,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 eq., p.ej., 4,0 g, 31,0 moles) en DCM (0,8 M, p.ej., 20 ml) se añadió gota a gota una solución B, manteniendo simultáneamente una temperatura de reacción de entre 0°C y 10°C. La mezcla resultante se sometió a agitación a dicha temperatura durante 1 h y después se sometió a agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con hielo-agua (p.ej., 100 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (p.ej., 2x80 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se suspendió en éter isopropílico (p.ej., 100 ml) durante 15 min. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando el producto (F-3).

10 15 A una suspensión de polvo de cinc (10,0 eq., p.ej., 7,2 g, 110 mmoles) en ácido acético glacial (2,8 M, p.ej., 40 ml) a 15°C, se añadió una solución de (F-3) (1,0 eq., p.ej., 11,0 mmoles) en ácido acético glacial (0,3 M, p.ej., 40 ml) y la mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 4 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (p.ej., 200 ml) y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 8. La mezcla resultante se extrajo con DCM (p.ej., 3 x 150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (acetato de etilo al 7%-éter de petróleo), proporcionando el producto (F-4).

20 25 30 El compuesto (F-4) (1,0 eq., p.ej., 0,5 mmoles) se disolvió en solución hidroclórica de metanol (8 eq., p.ej., 2 N, 20 ml) y la mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y después se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 8, manteniendo simultáneamente una temperatura inferior a 5°C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (p.ej., 3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se suspendió en éter de petróleo (p.ej., 10 ml). El sólido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando el producto (F-5).

La quinazolinona (F-5) puede utilizarse para sintetizar compuestos comparativos indicados en la presente memoria, utilizando, por ejemplo, el método D para acoplar la amina con grupos W_d.



Método FF:

35 Alternativamente, pueden prepararse compuestos con un núcleo quinazolinona según los procedimientos en la publicación de patente PCT nº WO2013/082540.

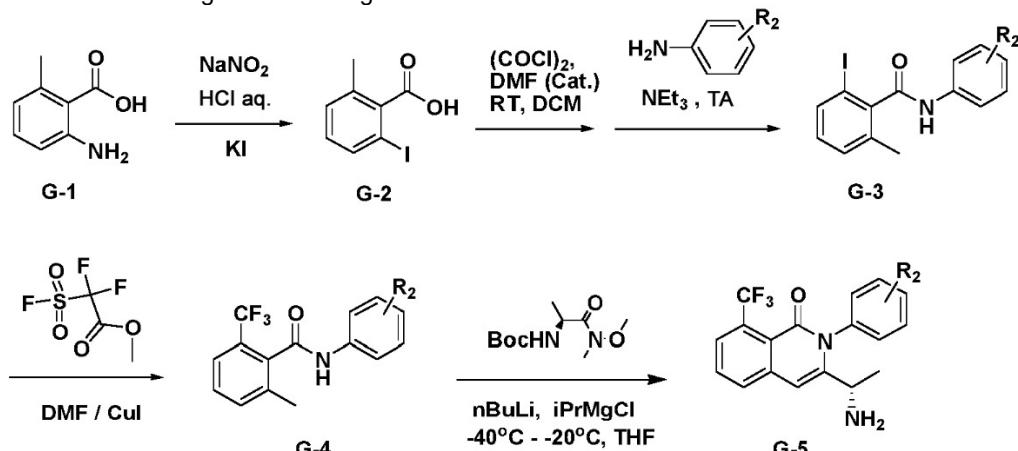
40 En el método FF, el ácido 2-amino-6-clorobenzoico (63 mmoles, 1,0 equiv.) se disolvió en acetonitrilo (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se sometió a una atmósfera de Ar y se calentó a 50°C. Se añadió piridina (2,0 equiv.) seguido de la adición gota a gota de una solución de trifosgeno (0,34 equiv. en 30 ml de acetonitrilo), manteniendo simultáneamente la temperatura interna a menos de 60°C. A continuación, la mezcla se sometió a agitación a 50°C durante 2 h, seguido de la eliminación del solvente bajo vacío. El residuo restante se dispersó en 50 ml de agua y se filtró. El sólido resultante se lavó con una cantidad mínima de acetonitrilo para eliminar la decoloración y después se secó, proporcionando el anhídrido deseado X-1.

45 El anhídrido X-1 (25,5 mmoles, 1,0 equiv.) se suspendió en dioxano (40 ml) bajo una atmósfera de Ar en un matraz de fondo redondo de 200 ml. Se añadió gota a gota anilina (1,0 equiv.). Se inició el calentamiento a 40°C y se incrementó gradualmente a 100°C. Tras 4 h, la mayor parte del material de partida se había consumido y se dejó que la reacción se enfriase. A continuación, se eliminó el solvente al vacío, proporcionando un aceite que se redissolvió en tolueno, seguido de la adición de hexanos hasta que el solvente aparentemente estuviese próximo a repartirse. La

mezcla se sometió a agitación durante 14 h, después de las cuales apareció un sólido en el matraz. Dicho sólido se aisló mediante filtración al vacío y se lavó con hexanos, proporcionando la amida deseada X-2 con un rendimiento elevado.

- 5 Se disolvió ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (33,0 mmoles, 2,0 equiv.) en tetrahidrofurano seco (70 ml) bajo una atmósfera de Ar, seguido de la adición gota a gota de N-metilmorfolina (2,2 equiv.). A continuación, la mezcla se enfrió a -17°C en un baño de acetona/hielo seco, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloroformato de isobutilo (2,0 equiv. en 10 ml de tetrahidrofurano seco) a la mezcla, seguido de la agitación durante 30 min. A continuación, se añadió una solución de amina X-2 (10 equiv. en 10 ml de tetrahidrofurano seco). A continuación, se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se sometió a agitación a TA durante 90 min. A continuación, se calentó a 60°C durante 2 h más y a continuación se dejó enfriar. A continuación, se añadieron sucesivamente MTBE (150 ml) y agua (150 ml) bajo agitación fuerte. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (2x50 ml) y solución hipersalina (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. A continuación, se concentró la solución bajo presión reducida y el residuo en bruto se purificó utilizando cromatografía flash de gel de sílice (gradiente 5-30 de acetato de etilo/hexanos) X-3 como el producto acoplado.

20 A continuación, se suspendió el compuesto X-3 (4,9 mmoles, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (100 ml). A continuación, se añadió trietilamina (48 equiv.) bajo agitación, seguido de la adición gota a gota e clorotrimetilsilano (15 equiv.). Seguidamente se selló el matraz y se calentó a 90°C durante 3 días. Se dejó que se enfriase la reacción, seguido de la eliminación del solvente al vacío. A continuación, se disolvió el residuo en acetato de etilo (120 ml) y se lavó sucesivamente con carbonato sódico saturado (1x100 ml), agua (1x100 ml) y solución hipersalina (1x100 ml). A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhídrico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto ciclizado X-4. El producto puede utilizarse directamente en reacciones posteriores o purificarse utilizando cromatografía flash de gel de sílice.



Método G:

30 Condiciones generales para la preparación de (S)-3-(1-aminoethyl)1-8-(trifluorometil)isoquinolín-1(2H)-onas:

35 A una suspensión de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (G-1) (20,0 g, 132,0 mmoles, 1,0 eq.) en H₂O (55 ml) a 0-5°C se añadió lentamente HCl conc. (al 36,5%, 64 ml, 749 mmoles, 5,7 eq.). Tras agitar durante 15 min, la mezcla se añadió gota a gota a una solución de nitrito sódico (12,02 g, 174,0 mmoles, 1,32 eq.) en H₂O (36 ml) a 0-5°C y la mezcla resultante se sometió a agitación durante 1 h. A continuación, la solución resultante se añadió a una solución de KI (60,5 g, 364,5 mmoles, 2,76 eq.) en H₂O (150 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la TA y se sometió a agitación a TA durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (2x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-20%-éter de petróleo), proporcionando el producto ácido 2-yodo-6-metilbenzoico (G-2).

40 A una mezcla bajo agitación de ácido 2-yodo-6-metilbenzoico (G-2) (305,3 mmoles, 1,0 eq.) y DMF (0,3 ml) en DCM (350 ml) a TA, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (466,4 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y la solución resultante (solución A) se utilizó directamente en la etapa siguiente.

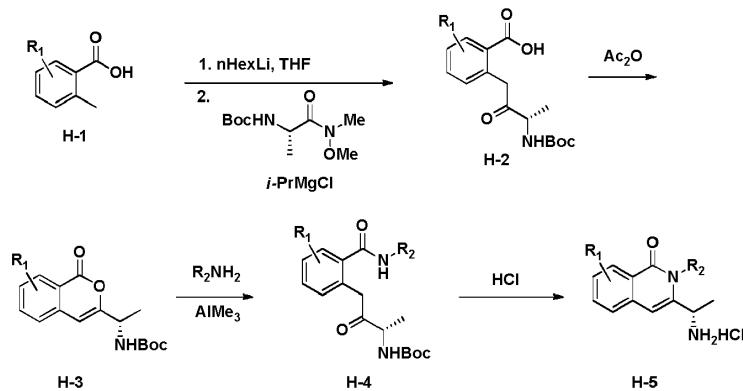
45 A una mezcla bajo agitación de anilina R₃-sustituida (335,7 mmoles, 1,1 eq.) y trietilamina (915,0 mmoles, 3,0 eq.) en DCM (350 ml), la solución A (150 ml) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura de reacción controlada a un valor inferior a 30°C con un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante 1 h y después se desactivó con agua (200 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (2x200 ml), se secó sobre

Na₂SO₄ anhídrico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto se enjuagó con éter isopropílico y se secó al vacío, proporcionando el producto amida (G-3).

Una mezcla de amida (G-3) (18,0 mmoles, 1,0 eq.), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (72,9 mmoles, 4,0 eq.) y CuI (3,63 mmoles, 0,2 eq.) en DMF (130 ml) se sometió a agitación a 70°C bajo una atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se dejó que se enfriase hasta la TA y después se concentró al vacío para eliminar el solvente. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 60 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (2x 60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna de gel de sílice, proporcionando el producto amida de trifluorometilo (G-4).

A una mezcla bajo agitación de amida (G-4) (10,1 mmoles, 1,0 eq.) en THF anhídrico (25 ml) a -40°C bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en THF (2,5 M, 25,3 mmoles, 2,5 eq.) (durante 15 min) y la temperatura interna se controló entre -30°C y -20°C durante la adición. La mezcla resultante se sometió a agitación a -30°C durante 1 h adicional. A una mezcla bajo agitación de 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (11,1 mmoles, 1,1 eq.) en THF anhídrico (20 ml) a -30°C bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota (durante 15 min) una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (1,26 mmoles, 1,25 eq.) y se controló la temperatura interna a un valor inferior a -20°C durante la adición. La mezcla resultante se sometió a agitación a -15°C durante 1 h. A continuación, dicha solución se añadió lentamente a la mezcla de reacción anteriormente indicada a -30°C (durante 10 min) y la mezcla resultante se sometió a agitación a -30°C durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se desactivó con agua (50 ml) y después se acidificó con HCl conc. a -5°C para ajustar el pH a 5. La mezcla se dejó que se calentase hasta la TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y después se añadió rápidamente a TA HCl conc. (10 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación bajo refljo durante 2 h, se enfrió hasta la TA y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (15 ml), se basificó con hidróxido amónico concentrado para ajustar el pH a 9-10, manteniendo simultáneamente una temperatura interna inferior a 5°C y después se extrajo con DCM (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (70 ml). A dicha solución se añadió ácido D-(-)-tartárico (8,1 mmoles, 0,8 eq.) en una porción a TA. Tras someter a agitación a TA durante 30 min, precipitó un sólido y la mezcla se suspendió a TA durante 10 h. El precipitado se recolectó mediante filtración y se enjuagó con MeOH (3x 4,0 ml). El sólido recolectado se suspendió en agua (30 ml) y después se neutralizó con solución concentrada de hidróxido amónico a TA, ajustando el pH a 9-10. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄ anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto, (S)-3-(1-aminoethyl)-8-(trifluorometil)isoquinolín-1(2H)-ona (G-5).

35



Método H:

40 condiciones generales para la preparación de (S)-3-(1-aminoethyl)-isoquinolín-1(2H)-onas:

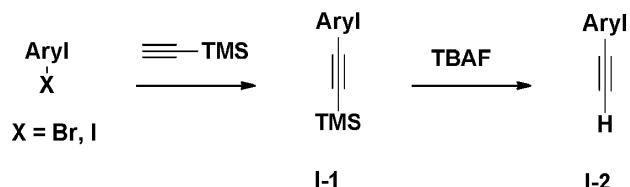
Un ácido o-metilbenzoico (H-1) (1 eq., p.ej., 46,9 mmoles) en un matraz de fondo redondo seco con llama bajo nitrógeno se disolvió en THF (1 M, p.ej., 50 ml). La solución amarilla homogénea resultante se enfrió a -25°C y se añadió lentamente n-hexil-litio (4,3 eq., p.ej., 202 mmoles:2,3 M en hexanos); a continuación, la solución se tornó rojo oscuro y se sometió a agitación a -20°C durante 20 min.

50 Se cargó 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (1,3 eq., p.ej., 61,0 mmoles) en un segundo matraz de fondo redondo seco bajo N₂ y se suspendió en 70 ml de THF seco y se enfrió a -10°C. Se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 2,7 eq., p.ej., 127 mmoles), resultando en una solución amarilla transparente. A continuación, dicha solución se introdujo lentamente mediante cánula en el primer matraz de fondo redondo. Tras completar la adición, la solución oscura se calentó lentamente hasta la TA y se sometió a agitación a TA durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -10°C y se introdujo rápidamente mediante cánula en otro matraz con acetato de etilo (p.ej., 15 ml) y ácido isobutírico (p.ej., 10 ml) a -10°C bajo N₂.

Durante este tiempo, la mezcla cambió de naranja turbio a homogéneamente transparente. Tras la adición, la mezcla se sometió a agitación durante 5 min, seguido de la adición rápida de agua (p.ej., 10 ml) y se sometió a agitación vigorosa durante 10 min a TA.

- 5 A continuación, la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se añadió agua (p.ej., 200 ml) para disolver las sales (pH ~ 9). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (p.ej., 3 x 400 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl (2 M) a pH 3 y después se extrajo con EtOAc (p.ej., 3x500 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando material en bruto que se filtró al vacío a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando MeOH/DCM (gradiente de MeOH 2-10%), proporcionando el ácido H-2 después de la concentración.
- 10 Un matraz de fondo redondo de 50 ml con una barra agitadora se llenó con ácido benzoico H-2 (1 eq., p.ej., 14,63 mmoles) en anhídrido acético (1,5 M, p.ej., 10 ml) y después se sometió a agitación a 70°C durante 2,5 horas hasta la conversión completa en el producto, tal como indicaba la CL/EM. Se evaporó el anhídrido acético bajo presión reducida y el residuo en bruto se purificó con CombiFlash (gradiente de EtOAc/hexanos), proporcionando la lactona H-3.
- 15 Un matraz de fondo redondo seco de 50 ml con una barra agitadora se llenó con amina R_2NH_2 (5,1 eq, p.ej., 1,54 mmoles) en 2 ml de DCM (0,8 M), seguido de la adición de trimetil-aluminio (5,1 eq., p.ej., 1,54 mmoles) a la solución y la agitación durante 15 min. A continuación, se añadió una solución de lactona H-3 (1,0 eq., p.ej., 0,31 mmoles) en DCM (1,5 M, p.ej., 2 ml). A continuación, la mezcla se sometió a agitación a TA durante 3 h hasta el análisis de CL/EM, que mostró la formación completa del producto deseado. La mezcla de reacción se desactivó con 10 ml de sal de Rochelle y se sometió a agitación durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, proporcionando un líquido pegajoso amarillo H-4 que se utilizó directamente en la etapa siguiente.
- 20 A la amida H-4 (1 eq., p.ej., 0,31 mmoles) en isopropanol (0,06 M, p.ej., 5 ml) se añadieron 3 ml de HCl concentrado (300 eq.). A continuación, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 3 h hasta que la CL/EM mostró que no quedaba material de partida. Seguidamente se retiró el matraz del calor y se evaporaron los solventes bajo presión reducida, proporcionando un sólido amarillo H-5 que se utilizó directamente en las transformaciones posteriores.
- 25

(iii) *Métodos generales de síntesis de alquinos:*

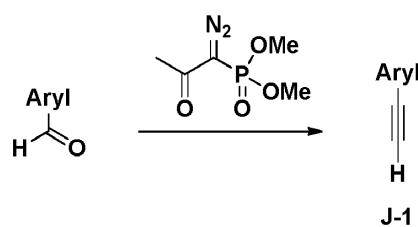


35 Método I

- Un recipiente sellado se cargó con $PdCl_2(MeCN)_2$ y X-Phos (relación 3:1 de X-Phos a $PdCl_2(MeCN)_2$, 5-15% molar de catalizador), carbonato de cesio (1,5-3,0 equiv.) y propionitrilo (0,5 M). La mezcla se sometió a agitación durante 5 min, seguido de la adición de sustrato de bromuro de arilo o yoduro de arilo. Despues de 5 minutos adicionales de agitación, se añadió TMS-acetileno (3,0 equiv.) y el matraz se selló y se calentó a TA durante 10 min, seguido de 1 h de calentamiento a 95°C. Se dejó que la reacción se enfriase, seguido de su concentración directamente sobre gel de sílice y la purificación utilizando cromatografía flash de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexanos), proporcionando el alquino I-1.

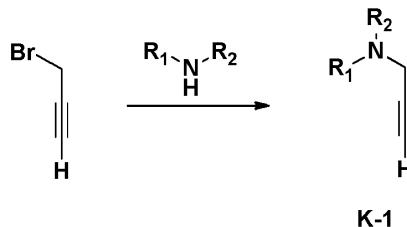
- 40 A continuación, el alquino I-1 (1,0 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano (0,13 M) y se cargó con TBAF (1,1 equiv., 1,0 M en tetrahidrofurano). La mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 6 h, y después se vertió en solución saturada de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina y se concentró sobre gel de sílice, donde se purificó directamente mediante cromatografía flash de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexanos), proporcionando aril-alquino I-2.

45 50 Método J



5 El aldehído (1,0 equiv.) se disolvió en metanol anhídrico (0,2 a 0,5 mM) y se cargó con carbonato de cesio (1,0 equiv.) y se enfrió a 0-5°C. Se añadió gota a gota dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (1,0 equiv.), seguido de la agitación de la reacción durante 1 a 18 h; a continuación, la mezcla en bruto se concentró en gel de sílice y se purificó directamente mediante cromatografía flash de gel de sílice, proporcionando el alquino deseado J-1.

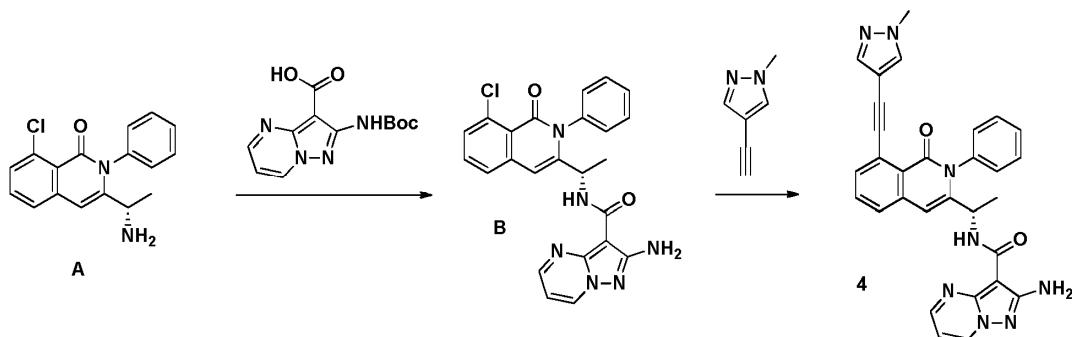
Método K



- 10 Se disolvió una amina secundaria (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,42 M) y se añadió carbonato potásico (1,1 equiv.). La suspensión blanca se sometió a agitación a 0-5°C durante 5 min, seguido de la adición gota a gota de bromuro de propargilo (1,01 equiv.) durante 3 min. A continuación, la reacción se sometió a agitación durante 15 min adicionales a 0-5°C y después a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se filtró la mezcla heterogénea. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se diluyó con MTBE y se lavó con agua (2x), solución hipersalina (1x), se secó sobre sulfato sódico y después se filtró a través de Celite. El filtrado resultante se concentró y se purificó utilizando cromatografía flash de gel de sílice, proporcionando el alquino deseado K-1.

15

Ejemplo 1



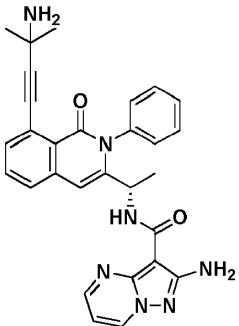
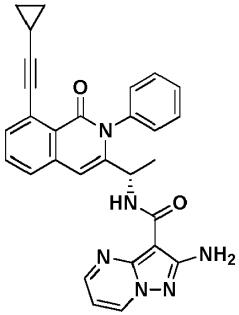
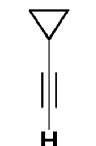
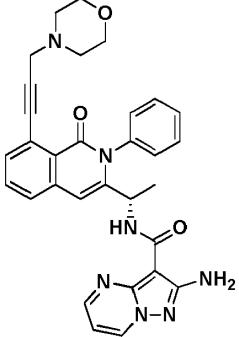
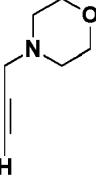
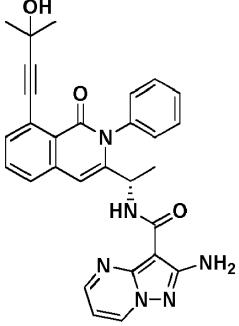
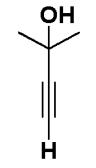
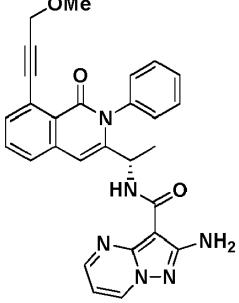
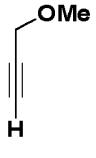
- 20 Se preparó el compuesto 4 en 3 etapas a partir de compuesto A siguiendo los procedimientos siguientes: Se preparó compuesto A según el método A. Se acopló con ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxílico según el procedimiento siguiente: Se añadió compuesto A (27,4 mmoles, 1,0 equiv.), hidrato de HOBt (1,2 equiv.), ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxílico (1,05 equiv.) y EDC (1,25 equiv.) a un matraz de fondo redondo de 200 ml con una barra agitadora. Se añadió N,N-dimetilformamida (50 ml) y la suspensión se sometió a agitación a TA durante 2 min. Se añadió base de Hunig (4,0 equiv.) y después la suspensión se tornó homogénea y se sometió a agitación durante 22 h, resultando en la formación de una torta sólida en el matraz de reacción. La mezcla sólida se añadió a agua (600 ml) y se sometió a agitación durante 3 h. El sólido de color crema resultante se filtró y se lavó con agua (2x100 ml) y se secó. A continuación, se disolvió el sólido en cloruro de metileno (40 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10 equiv., 20 ml) y la reacción se sometió a agitación durante 30 min a TA, al final de los cuales no había más material de partida según el análisis de CL/EM. A continuación, se concentró la solución y se coevaporó con una mezcla de cloruro de metileno/etanol (1:1 v/v) y después se secó bajo alto vacío durante la noche. El sólido resultante se trituró con 60 ml de etanol durante 1 h y después se recolectó mediante filtración al vacío. A continuación, el sólido beige se neutralizó con solución de carbonato sódico (100 ml) y después se transfirió a un embudo de separación con cloruro de metileno (350 ml). La capa acuosa se extrajo con 100 ml adicionales de cloruro de metileno. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido amarillo pálido que se purificó utilizando cromatografía flash de gel de sílice (Combiflash, columna de 24 g, gradiente de 0-5% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando la amida B. EM-ESI m/z: 459.4 [M+H]⁺.

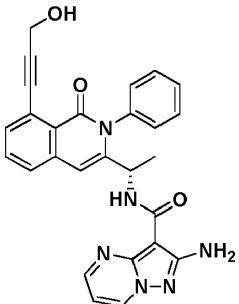
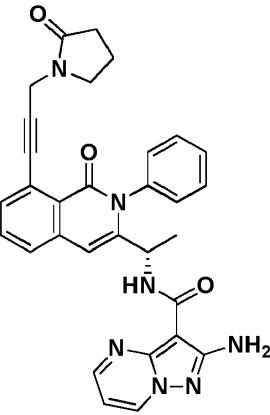
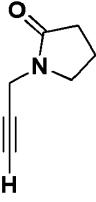
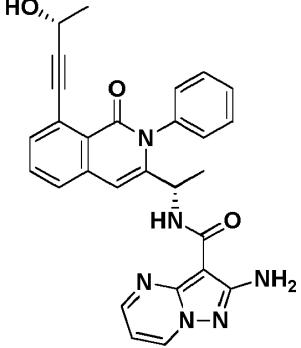
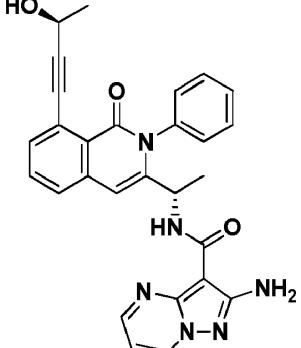
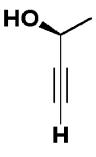
45 Se introdujo la amida B en un tubo sellado (0,67 mmoles, 1,0 equiv.), seguido de diclorobis(acetonitrilo)paladio (15% molar), X-Phos (45% molar) y carbonato de cesio (3,0 equiv.). Se añadió propionitrilo (5 ml) y la mezcla se burbujeó con Ar durante 1 min. Se añadió 4-etinil-1-metil-1H-pirazol (1,24 equiv.) y la mezcla naranja resultante se selló y se sometió a agitación en un baño de aceite a 85°C durante 1,5 h. La mezcla parduzca-negra resultante se dejó enfriar, punto en el que no había más SM según el análisis de CL/EM. A continuación, se filtró la mezcla a través de un tapón corto de algodón utilizando acetonitrilo y cloruro de metileno. Los filtrados agrupados se concentraron en gel de sílice

y se purificaron utilizando cromatografía flash de gel de sílice (CombiFlash, columna de 4 g, gradiente de 0-5%, cloruro de metíleno/metanol). El material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 15-90% con ácido fórmico al 0,1%/agua con ácido fórmico al 0,1%), proporcionando el compuesto deseado 4. EM-ESI m/z: 529,5 [M+H]⁺.

5

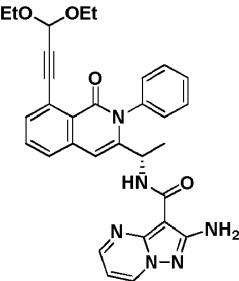
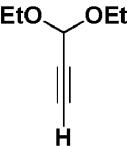
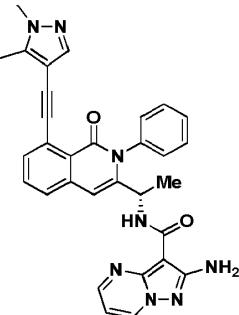
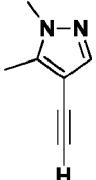
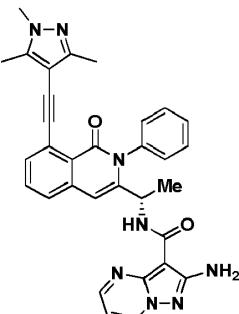
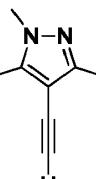
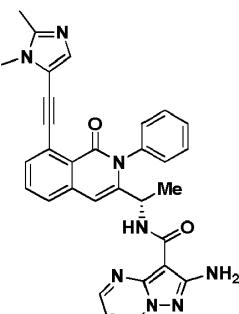
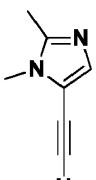
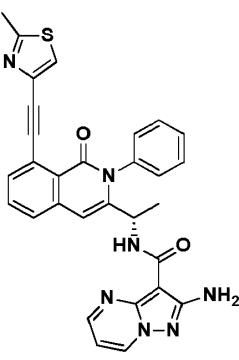
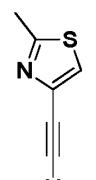
Se prepararon los compuestos siguientes de manera análoga. Los alquinos se encontraban disponibles comercialmente o se prepararon utilizando el método I, J o K, tal como se indica en la presente memoria.

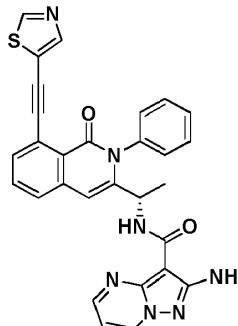
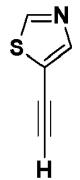
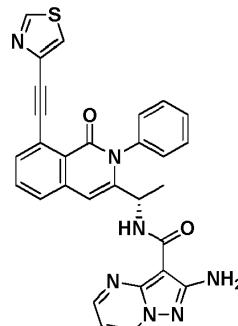
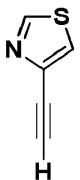
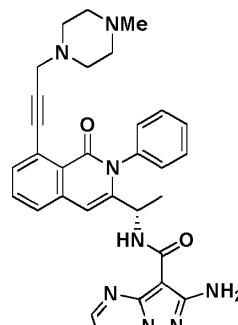
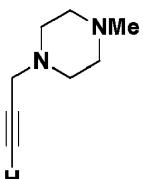
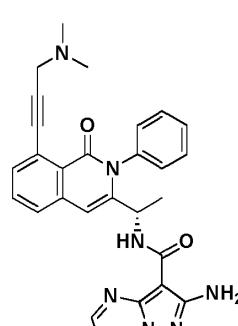
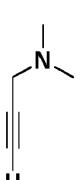
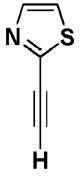
Compuesto 8			506,1 [M+H] ⁺
Compuesto 9			489,4 [M+H] ⁺
Compuesto 10			548,6 [M+H] ⁺
Compuesto 11			507,1 [M+H] ⁺
Compuesto 12			493,1 [M+H] ⁺

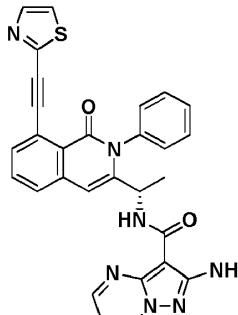
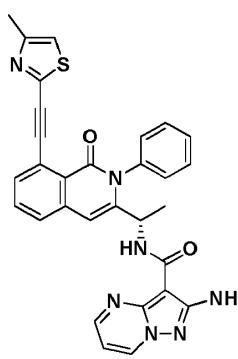
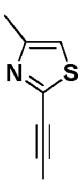
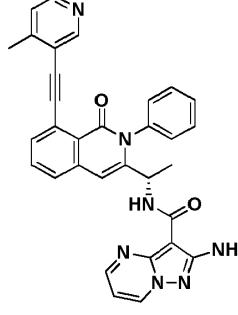
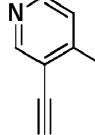
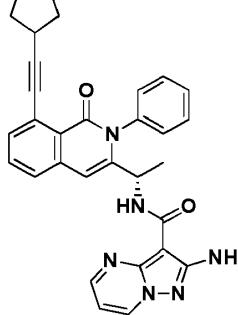
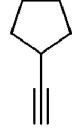
Compuesto 13			479,1 [M+H] ⁺
Compuesto 14			546,5 [M+H] ⁺
Compuesto 15			493,4 [M+H] ⁺
Compuesto 16			493,4 [M+H] ⁺

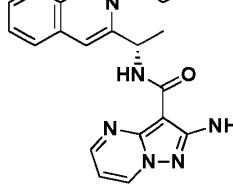
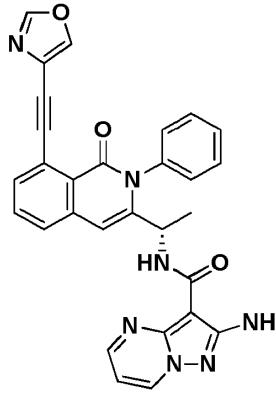
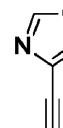
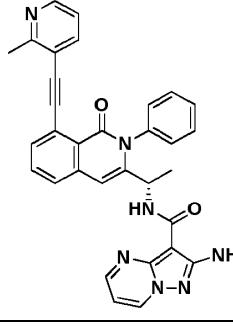
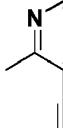
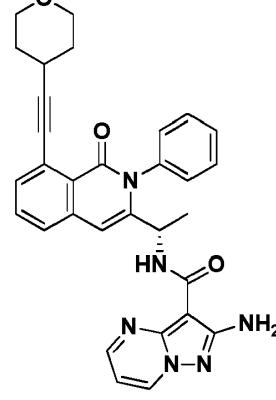
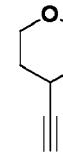
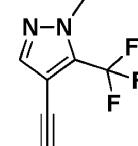
Compuesto 17			526,5 [M+H] ⁺
Compuesto 18			557,1 [M+H] ⁺
Compuesto 19			543,2
Compuesto 20			556,2 [M+H] ⁺

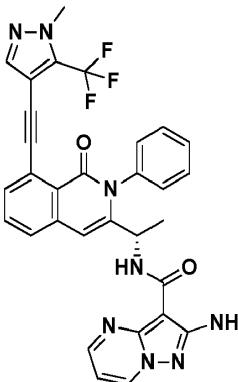
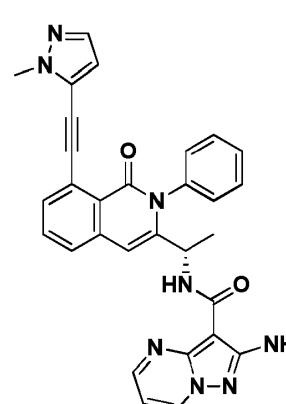
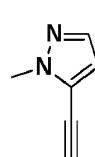
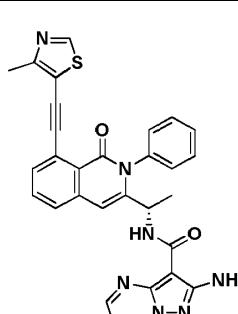
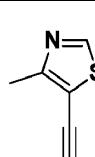
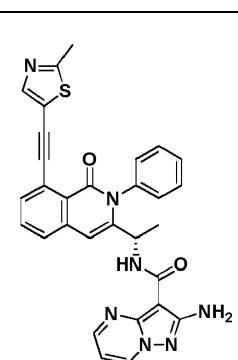
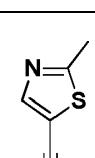
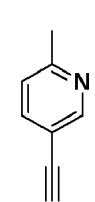
Compuesto 26			526,3 [M+H] ⁺
Compuesto 28			556,3 [M+H] ⁺
Compuesto 30			529,4 [M+H] ⁺
Compuesto 32			526,4 [M+H] ⁺

Compuesto 34			505,3 $[M+H(-OEt)]^+$
Compuesto 35			543,4 $[M+H]^+$
		Sintetizado según el método J	
Compuesto 37			557,4 $[M+H]^+$
		Sintetizado según el método J	
Compuesto 38			543,4 $[M+H]^+$
		Sintetizado según el método J	
Compuesto 40			546,6 $[M+H]^+$
		Sintetizado según el método J	

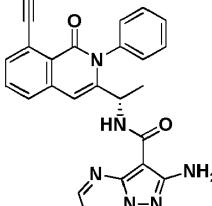
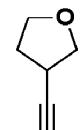
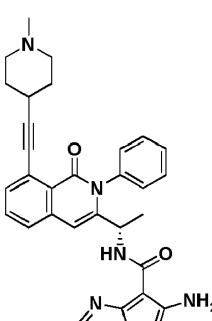
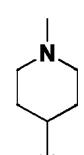
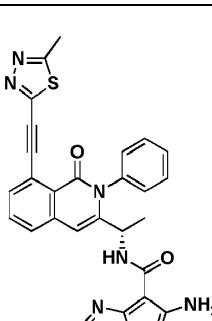
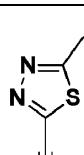
Compuesto 41			532,6 [M+H] ⁺
		Sintetizado según el método J	
Compuesto 54			532,6 [M+H] ⁺
		Sintetizado según el método J	
Compuesto 56			561,7 [M+H] ⁺
		Sintetizado según el método K	
Compuesto 57			506,6 [M+H] ⁺
Compuesto 59			532,5 [M+H] ⁺

		Sintetizado según el método J	
Compuesto 60		 Sintetizado según el método J	545,6 [M+H] ⁺
Compuesto 61		 Sintetizado según el método J	540,3 [M+H] ⁺
Compuesto 64			517,6 [M+H] ⁺

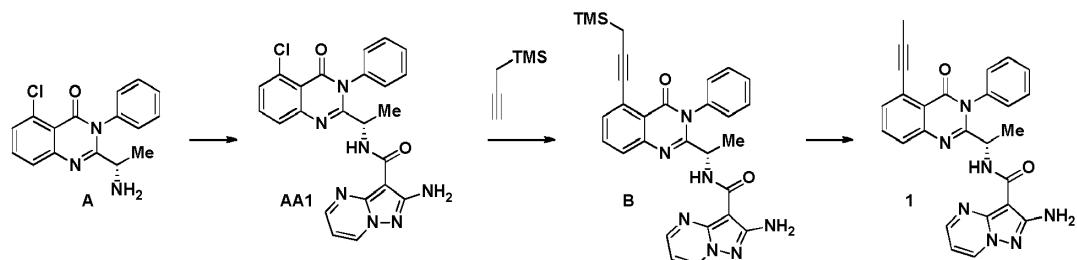
Compuesto 65			531,6 [M+H] ⁺
Compuesto 66			516,5 [M+H] ⁺
Compuesto 67			540,3 [M+H] ⁺
Compuesto 27			533,5 [M+H] ⁺
Compuesto 69			597,2 [M+H] ⁺

		Sintetizado según el método J	
Compuesto 73		 Sintetizado según el método J	529,22 [M+H] ⁺
Compuesto 75		 Sintetizado según el método J	546,2 [M+H] ⁺
Compuesto 76		 Sintetizado según el método J	546,2 [M+H] ⁺
Compuesto 77			540,3 [M+H] ⁺

		Sintetizado según el método J	
Compuesto 78			546,2 [M+H] ⁺
Compuesto 79			560,1 [M+H] ⁺
Compuesto 81			529,0 [M+H] ⁺

Compuesto 84			519,4 [M+H] ⁺
Compuesto 85			546,5 [M+H] ⁺
Compuesto 86			547,0 [M+H] ⁺

Ejemplo comparativo 2 (no cubierto por el tenor de las reivindicaciones)



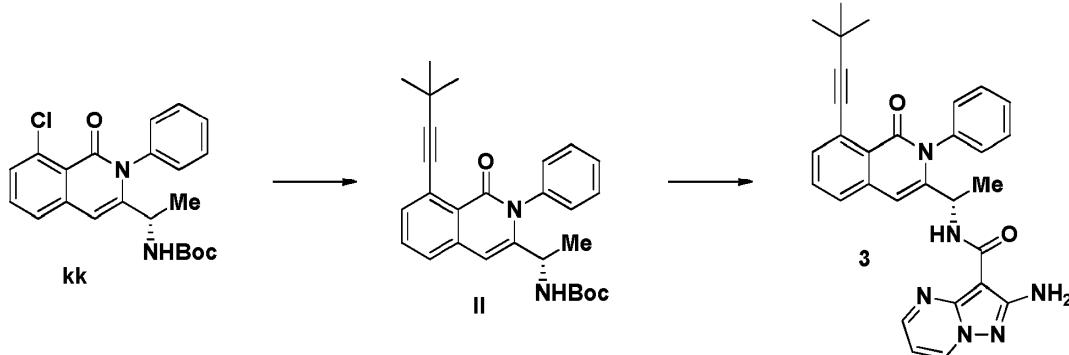
5 Se preparó el compuesto A según el método F. A continuación, se convirtió en compuesto AA1 utilizando un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto B en el Ejemplo 1. A continuación, se preparó el compuesto 1 a partir del compuesto AA1 en dos etapas siguiendo los procedimientos siguientes: El compuesto AA1 (0,55 mmoles, 1,0 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (10% molar), X-Phos (30% molar) y carbonato de cesio (2,6 equiv.) se suspendieron en 10 propionitrilo (4 ml). La mezcla se burbujeó con Ar durante 25 min, seguido de la adición de trimetil(propargil)silano (1,3 equiv.) y la reacción se selló y se calentó a 90°C. Se dejó que la mezcla se calentase durante 4,5 h, seguido de enfriamiento y repartición entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron sobre gel de sílice 15 (2 g). A continuación, el material en bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (ISCO Combiflash Si-12 g, gradiente de 10-55% de acetona/cloruro de metileno), proporcionando una mezcla de compuesto B y compuesto desprotegido 1.

La mezcla (0,23 mmoles, 1,0 equiv.) se disolvió nuevamente en tetrahidrofurano anhídrico (6 ml). Se añadió TBAF en

THF (1,0 M, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se sometió a agitación a TA durante 45 min hasta la conversión completa en compuesto 1 según el análisis de CCF. A continuación, se concentró la reacción sobre gel de sílice y se purificó mediante chromatografía flash de gel de sílice Interchim Si-25g HP silicycle, gradiente de 14-45% de acetona/cloruro de metileno), proporcionando el compuesto 1. EM-ESI m/z 464,1 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 3



Se preparó el compuesto kk a partir de compuesto A (Ejemplo 2) bajo condiciones de protección con Boc estándares. A continuación, se convirtió en compuesto 11 utilizando un procedimiento de acoplamiento análogo al utilizado para el compuesto B en el Ejemplo 2, excepto en que se utilizó 3,3-dimetilbut-1-ino en lugar de tretilsilsilacetileno para proporcionar el compuesto 11.

10

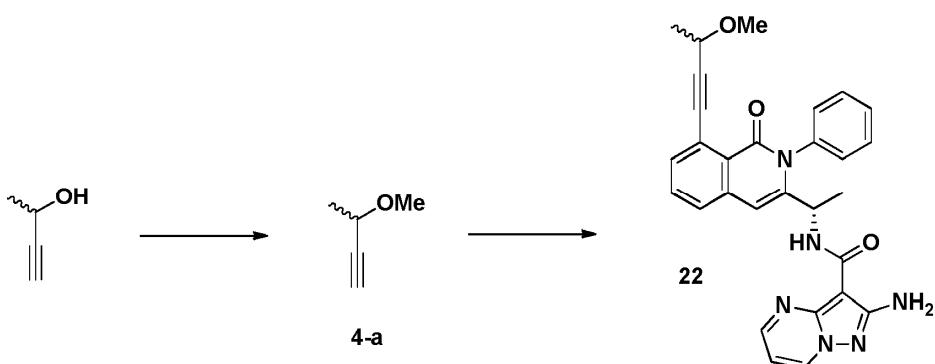
Se preparó compuesto kk a partir de compuesto 1 de manera análoga a la utilizada para el compuesto gg en el Ejemplo ZZ. A continuación, se convirtió en compuesto 11 utilizando un procedimiento análogo para el compuesto hh en el Ejemplo ZZ, excepto en que se utilizó 3,3-dimetilbut-1-ino en lugar de tretilsilsilacetileno para proporcionar el compuesto 11.

15

Se disolvió el compuesto 11 (0,094 mmoles, 1,0 equiv.) en cloruro de metileno anhídrico (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (400 μ l, 55 equiv.) y se dejó la reacción bajo agitación a TA durante 2 h, punto en que ya no había más SM según el análisis de CL/EM. La reacción se desactivó cuidadosamente con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno (2x). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó utilizando chromatografía de fase inversa (Interchim, gradiente de acetonitrilo y agua con ácido fórmico al 0,1%), proporcionando la amina libre, que después se acopló con ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxílico utilizando el método D, seguido de la desprotección de Boc nuevamente bajo condiciones análogas a las del Ejemplo 11, proporcionando el compuesto deseado 3. EM-ESI m/z 505,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 4

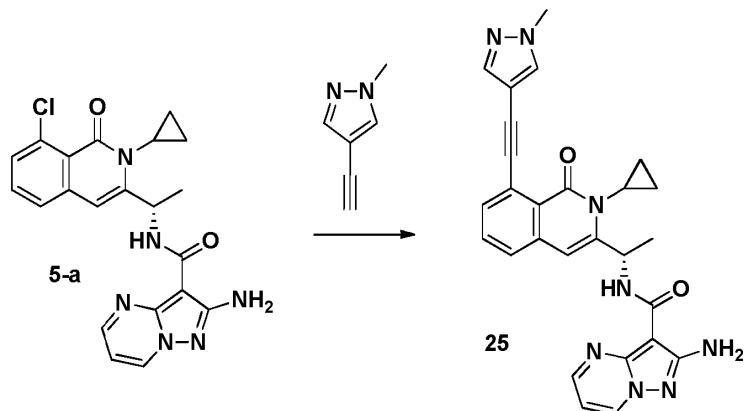


25

Una solución de 3-butín-2-ol (10 ml, 128 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió durante 30 minutos a una suspensión bajo agitación de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral (7,65 g, 2,5 equiv.) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Tras 30 mIN, se añadió sulfato de dimetilo (1,5 equiv.) durante 30 min a 0°C. A continuación, la mezcla se sometió a agitación durante 30 min a 0°C, seguido de la adición lenta de ácido acético (1,05 equiv.) y se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente bajo agitación durante 2 h adicionales. Se aisló el producto mediante destilación fraccionada directamente a partir de la mezcla de reacción (58-63°C), proporcionando el éter 4-a, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. A continuación, se acopló el compuesto 4-a con el compuesto A utilizando condiciones de Sonogashira análogas a las del Ejemplo 1 para generar el compuesto 22. EM-ESI m/z 507,5 [M+H]⁺.

30

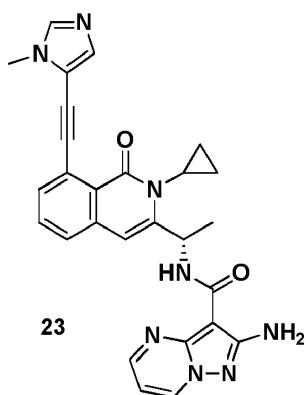
Ejemplo 5



- 5 Se preparó el compuesto 25 de manera análoga a la utilización para el compuesto B en el Ejemplo 1. A continuación, se acopló con 4-ethinil-1-metil-1H-pirazol utilizando las condiciones de Sonogashira en el Ejemplo 1, proporcionando el compuesto 25. EM-ESI m/z 493,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

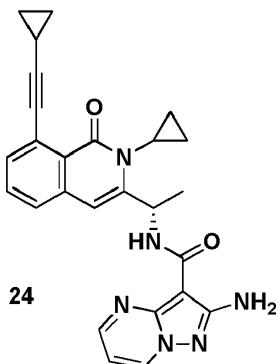
10



Se preparó el compuesto 23 de manera análoga al compuesto 25 en el Ejemplo 5, excepto en que se utilizó 5-ethynil-1-metil-1H-imidazol en lugar de 4-ethynil-1-methyl-1H-pirazol. EM-ESI m/z 493,4 $[M+H]^+$.

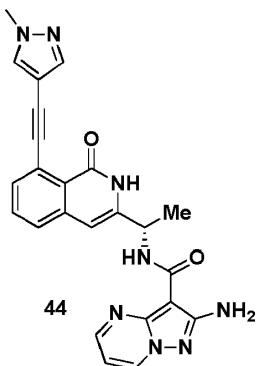
15

Ejemplo 7



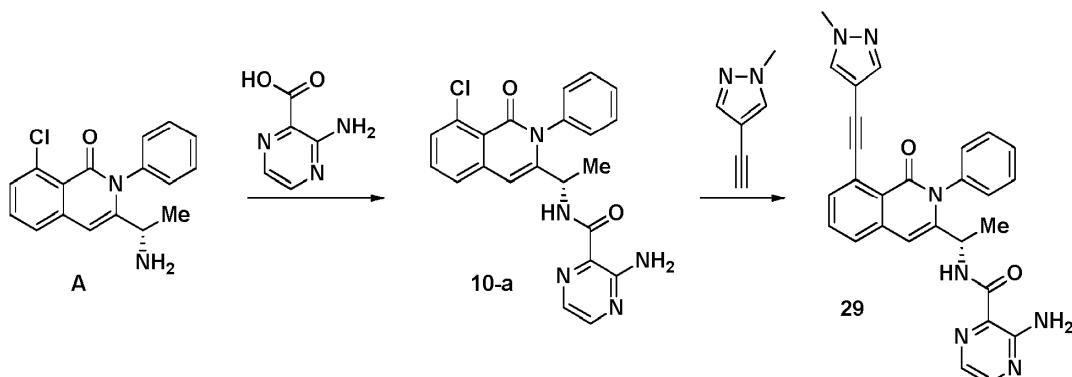
- 20 Se preparó el compuesto 24 de manera análoga al compuesto 25 en el Ejemplo 5, excepto en que se utilizó etinilciclopropano en lugar de 4-ethynil-1-methyl-1H-pirazol. EM-ESI m/z 453,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8



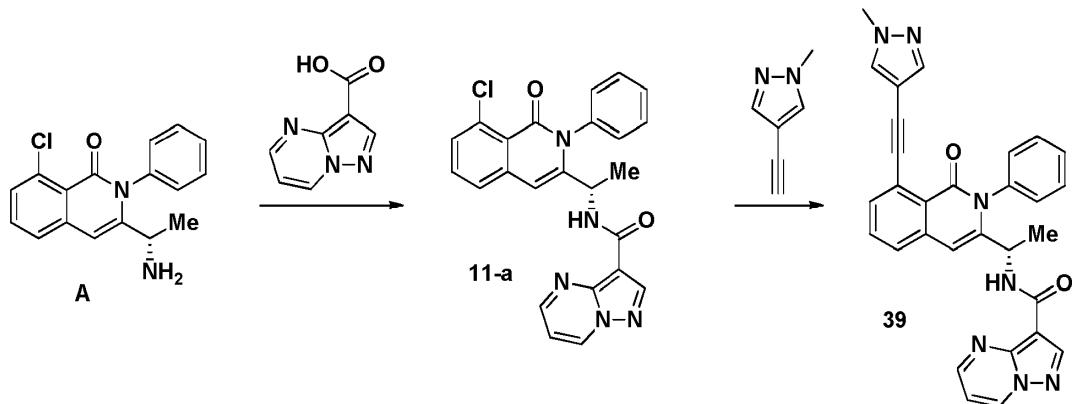
5 Se aisló el compuesto 44 como un producto secundario del Ejemplo 5. EM-ESI m/z 453,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10



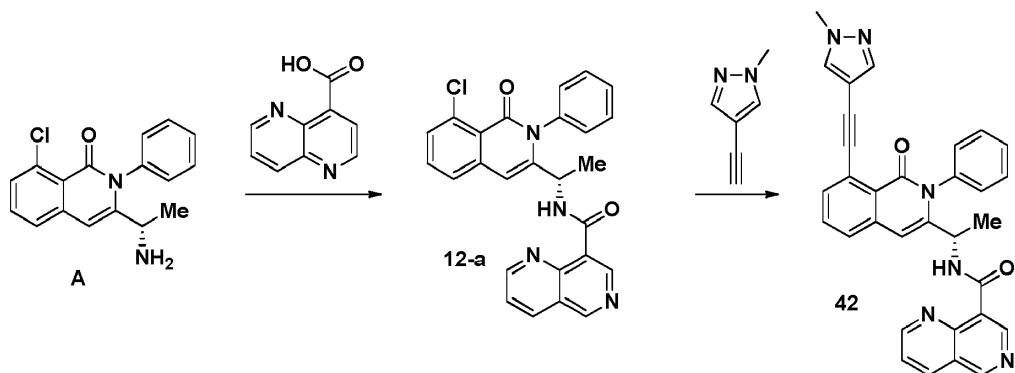
10 Se acopló ácido 3-aminopirazín-2-carboxílico con el compuesto A utilizando el método D, proporcionando compuesto 10-a. A continuación, se convirtió en compuesto 29 utilizando condiciones de acoplamiento análogas para la preparación del compuesto 4 en el Ejemplo 1. EM-ESI m/z 490,3 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 11



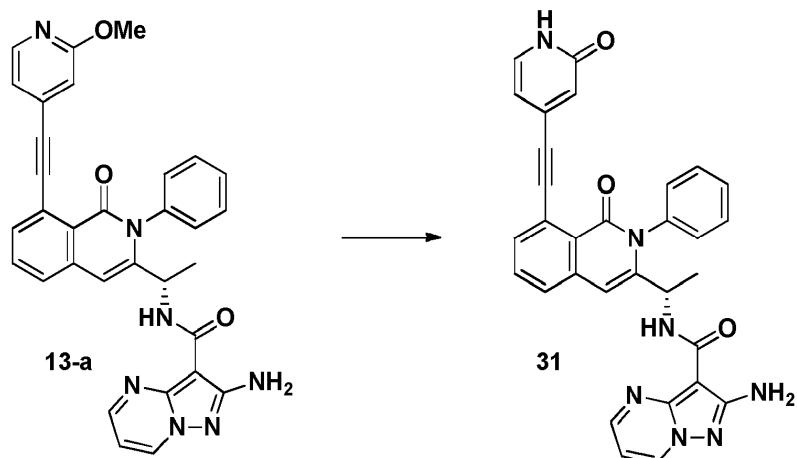
20 Se acopló ácido pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxílico con el compuesto A utilizando el método D, proporcionando compuesto 11-a. A continuación, se convirtió en compuesto 39 utilizando condiciones de acoplamiento análogas a las utilizadas para la preparación del compuesto 4 en el Ejemplo 1. EM-ESI m/z 514,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12



5 Se acopló ácido 1,5-naftiridín-4-carboxílico con compuesto mediante la utilización del método D, proporcionando el compuesto 12a. A continuación, se convirtió en compuesto 42 utilizando condiciones de acoplamiento análogas a las utilizadas para la preparación de compuesto 4 en el Ejemplo 1. EM-ESI m/z 525,3 [M+H]⁺.

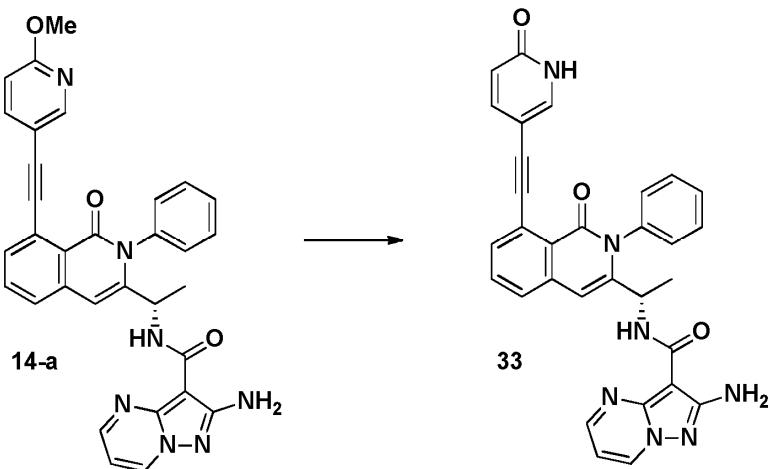
Ejemplo 13



10

10 Se disolvió el compuesto 13-a (0,058 mmoles, 1,0 equiv.) en acetonitrilo anhídrico (2 ml). Se añadió yoduro sódico (1,5 equiv.) seguido de TMS-Cl (1,5 equiv.), punto en que la solución se convirtió en una suspensión amarilla. A continuación, la mezcla se calentó a 65°C durante 5 h; a partir de este punto ya no quedaba material de partida según el análisis de CL/EM. Se dejó que se enfriase la reacción y se vertió en agua (4 ml) y se sometió a agitación durante 15 min, seguido de la repartición entre agua y cloruro de metileno. A continuación, la capa orgánica se secó y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Interchim, gradiente de 10-90% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%), proporcionando el compuesto deseado 31. EM-ESI m/z 542,4 [M+H]⁺.

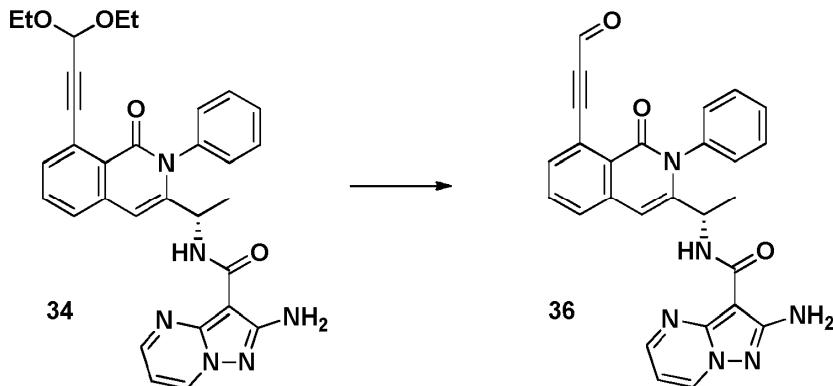
20 Ejemplo 14



120

Se preparó el compuesto 33 a partir del compuesto 14-a mediante la utilización de condiciones análogas a las del Ejemplo 13. EM-ESI m/z 542,4 [M+H]⁺.

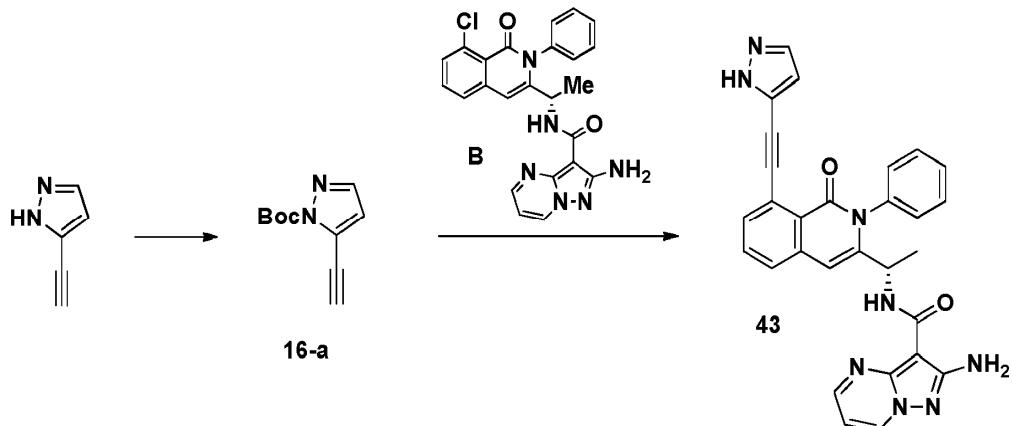
5 Ejemplo 15



10 Se disolvió el compuesto 34 (0,47 mmoles, 1,0 equiv.) en acetona (5 ml) y agua (4 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico (25% molar) y la mezcla turbia se calentó a 50°C. A continuación, se dejó que la mezcla se enfriase, seguido de la eliminación de la mayor parte del solvente bajo vacío. Seguidamente el residuo se repartió entre cloruro de metileno y bicarbonato sódico saturado. Se separó la capa orgánica y se adsorbió sobre SiO₃ (3 g), seguido de la purificación mediante cromatografía flash de gel de sílice (ISCO, columna de 24 g de Si, gradiente de 25-100% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando el aldehído deseado 36. EM-ESI m/z : 477,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 16



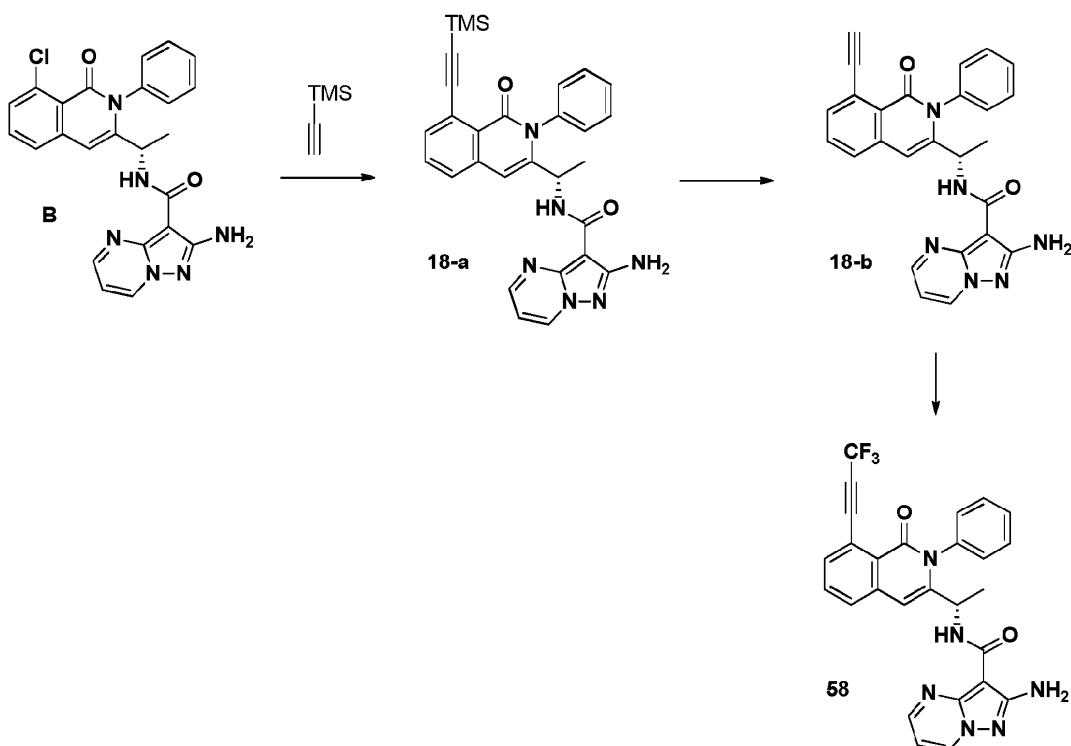
20 Se disolvió 5-ethinil-1H-pirazol (1,1 mmoles, 1,0 equiv.) en cloruro de metileno anhídrico (10 ml). A continuación, se añadió trietilamina (3, 0equiv.) y anhídrido de Boc (1,0 equiv.) y se dejó la reacción bajo agitación durante 2 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con agua (2x20 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el alquino 16-a, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

25

Un matraz de presión (15 ml) se cargó con compuesto B (0,22 mmoles, 1,0 equiv.), X-Phos (45% molar), diclorobis(acetonitrilo)Pd (15% molar) y carbonato de cesio (1,1 equiv.) bajo un flujo de N₂. Se añadió propionitrilo (3 ml) y la solución se burbujeó con Ar durante 1 min. A continuación, se añadió alquino 16-a (2,5 equiv.), seguido de anhídrido de Boc (1,0 equiv.) y la reacción se selló y se calentó a 100°C durante 1 h. A continuación, se filtró la reacción y se concentró. El residuo se disolvió nuevamente en cloruro de metileno (3 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (800 μ l) y a continuación la mezcla se sometió a agitación durante 1 h. A continuación, se concentró la reacción sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de 0-30% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando el compuesto 43. EM-ESI m/z 515,4 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 18



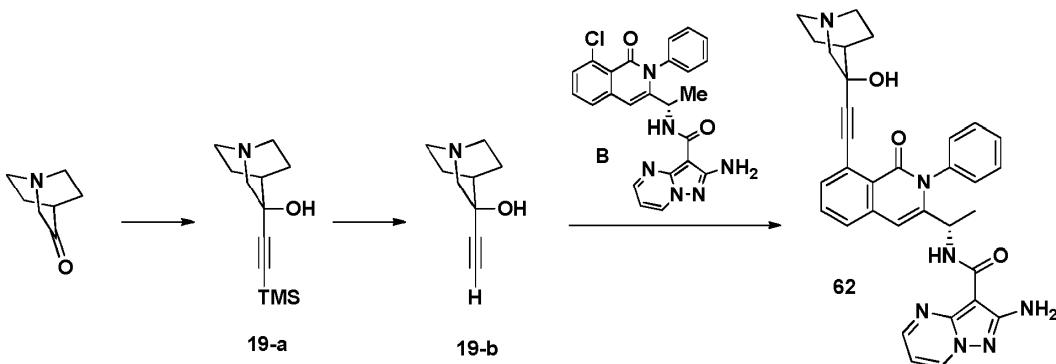
Un tubo sellado (30 ml) se cargó con compuesto B (0,69 mmoles, 1,0 equiv.), diclorobis(acetonitrilo)paladio (10% molar), X-Phos (30% molar) y carbonato de cesio (1,5 equiv.). Se añadió acetonitrilo (10 ml), seguido de la adición de etiniltrimetilsilano (0,4 ml) y la mezcla se purgó con Arg durante 1 min. A continuación, la reacción se selló y se calentó en un baño de aceite a 85°C. Tras 45 min, se añadió una alícuota adicional de etiniltrimetilsilano (1,0 ml) y se calentó nuevamente a 75°C durante 14 h, punto en que ya no quedaba más material de partida según el análisis de CL/EM. La mezcla se filtró y se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (Combiflash, columna de 12 g, gradiente de 0-5% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando el compuesto 18-a.

Se disolvió el compuesto 18-a (0,57 mmoles, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió una solución de TBAF en tetrahidrofurano (0,8 ml, 1,0 M) y la mezcla se sometió a agitación a TA durante 1 h, punto en que se observó el producto desprotegido como el pico deseado en el análisis de CL/EM. La solución se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (Combiflash, columna de 12 g, gradiente de 0-5% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando el compuesto 18-b.

Un RBF seco al horno con una barra agitadora se cargó con Cul (0,34 mmoles, 1,0 equiv.), 1,10-fenantrolina (1,0 equiv.) y KF (1,0 equiv.). Se añadió N,N-dimetilformamida seca (2 ml) y la mezcla se sometió a agitación durante 15 min bajo una atmósfera de aire. A continuación, se añadió trimetil(trifluorometil)silano (5,0 equiv.) y la mezcla se calentó a 100°C bajo una atmósfera de aire. Se añadió una solución de compuesto 18-b (1,0 equiv. en 2 ml de N,N-dimetilformamida) durante el curso de 4 h utilizando una bomba de jeringa. Tras completar la adición de compuesto 18-b, la reacción se sometió a agitación durante 1,5 h adicionales a 100°C. En este punto, se dejó que la reacción se enfriase y después se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3x). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron sobre gel de sílice, punto en que se purificó el material mediante cromatografía flash de gel de sílice (Combiflash, columna de 4 g, gradiente de 0-10% de metanol/cloruro de metileno). El material en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (Interchim, gradiente de 0-10% de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %, proporcionando el alquino deseado 58. EM-ESI m/z 517,5 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 19



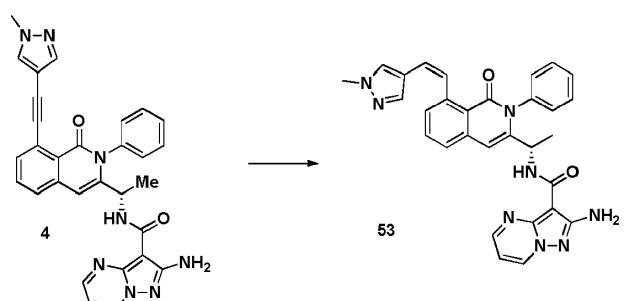
5 Se suspendió hidrocloruro de 3-quinuclidiona (9,6 mmoles, 1,0 equiv.) en cloruro de metileno (30 ml) y se añadió solución de carbonato potásico (1,0 M, 16 ml). La mezcla se sometió a agitación durante 30 min, seguido de la recolección de la capa orgánica y la capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (3x20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando la base libre correspondiente.

10 Una solución de etiniltrimetsilíano (10,6 mmoles, 1,1 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a -10°C. Se añadió n-butil-litio (2,5 M en THF, 1,15 equiv.) durante 7 min. La reacción se sometió a agitación a -10°C durante 30 min, seguido del enfriamiento a -78°C. Se añadió 3-quinuclidona (1,0 equiv. en 20 ml de THF) al matraz durante un periodo de 20 min; se sometió a agitación durante 15 min adicionales, seguido de la retirada del baño de enfriamiento, y se dejó la reacción bajo agitación a 23°C durante 15 h. A continuación, la mezcla se desactivó con cloruro amónico saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas seguidamente se lavaron con agua (1x20 ml) y solución hipersalina (1x20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando alquino 19-a, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

20 Se disolvió el compuesto 19-a (7,7 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (17 ml) y se trató con carbonato potásico (1,05 equiv.). Se dejó la reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 h, seguido de la filtración a través de Celite, el lavado con metanol al 10% en cloruro de metileno. Se concentraron los filtrados bajo presión reducida a la mitad del volumen y se filtraron nuevamente, seguido de la concentración completa bajo presión reducida. A continuación, el material se disolvió nuevamente en cloroformo (30 ml) y se lavó con solución hipersalina saturada al 50% (10 ml). Se reextrajo la capa acuosa con cloroformo (3x20 ml). A continuación, se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 19-b.

30 Se cargó un tubo sellado y seco al horno, con diclorobis(acetonitrilo)paladio (15% molar), X-Phos (45% molar) y carbonato de cesio (1,2 equiv.) seguido de propionitrilo (5 ml). Se añadió el compuesto B (0,22 mmoles, 1,0 equiv.) y la reacción se desgasificó con Ar durante 15 min. Se añadió alquino 19-b (3,0 equiv.) en forma de un sólido y la mezcla se purgó durante 1 min adicional con Ar. A continuación, el matraz se selló y se calentó a 100°C durante 2,5 h; a partir de este punto ya no quedaba material de partida según el análisis de CL/EM. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida y se adsorbió sobre una relación 1:4 de Si-triamina y gel de sílice (1,5 g), seguido de la purificación utilizando cromatografía flash de gel de sílice (Interchim, columna de si de 12 g, gradiente de 0-20% de amonio 1 M en metanol/cloruro de metileno), proporcionando el compuesto deseado 62. EM-ESI *m/z* 574,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

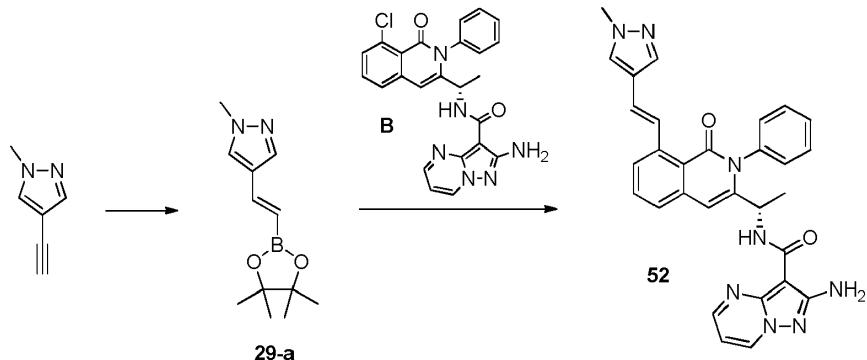


40 Se disolvió el compuesto 4 (0,12 mmoles, 1,0 equiv.) en una mezcla e etanol y acetato de etilo (20 ml, 3:1, v/v). Se añadió paladio sobre carbono (19 mg, 10% de Pd) y la reacción se sometió a una atmósfera de H₂. La mezcla se sometió a agitación a TA durante 41h, después se filtró a través de un disco de filtro, se concentró y se purificó

mediante cromatografía flash de gel de sílice (Combiflash, columna de Si de 4 g, gradiente de 0-5% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando el alqueno 53. EM-ESI m/z 531,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

5



Se agrupó 4-ethinil-1-metil-1H-pirazol (1,8 mmoles, 1,0 equiv.) y pinacolborano (5,0 equiv.) en tolueno (8 ml) en un RBF bajo Ar. Se añadió carbonilclorohidridotris(trifenilfosfina)rutenio (II) (10% molar) y la reacción se calentó a 50°C durante 1,5 h, punto en el que ya no quedaba material de partida según el análisis de CL/EM. Se evaporó el solvente y el residuo en bruto se transfirió a un embudo de separación con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (10 ml), agua (10 ml) y solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (gradiente de 10-40% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando el alqueno 29-a.

15

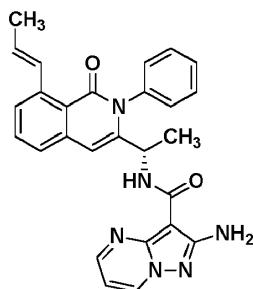
Se cargaron compuesto B (0,22 mmoles, 1,0 equiv.), $PdCl_2(Amphos)_2$ (10% molar) y carbonato sódico (2,0 equiv.) en un vial de 4 ml bajo una atmósfera de Ar. Se añadió una solución de compuesto 29-a en dioxanoagua (1,5 equiv., 2 ml de solvente, 4:1 v/v) y la reacción se sometió a agitación a TA durante 5 min bajo Ar antes del calentamiento a 85°C durante 1 h. A continuación, la reacción se dejó enfriar, se diluyó con cloruro de metileno (15 ml) y se lavó con agua (15 ml). A continuación, la capa acuosa se lavó con cloruro de metileno adicional (2x15 ml). Se agruparon las capas orgánicas y después se lavaron con agua (30 ml), solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando material en bruto que en primer lugar se purificó mediante cromatografía flash de gel e sílice (Interchim Si-12 g, gradiente de 0-5% de metanol/cloruro de metileno) seguido de purificación utilizando HPLC de fase inversa (Interchim columna C18-Sunfire, acetonitriloagua (ácido fórmico al 0,1%), proporcionando el compuesto 52. EM-ESI m/z 531,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

30

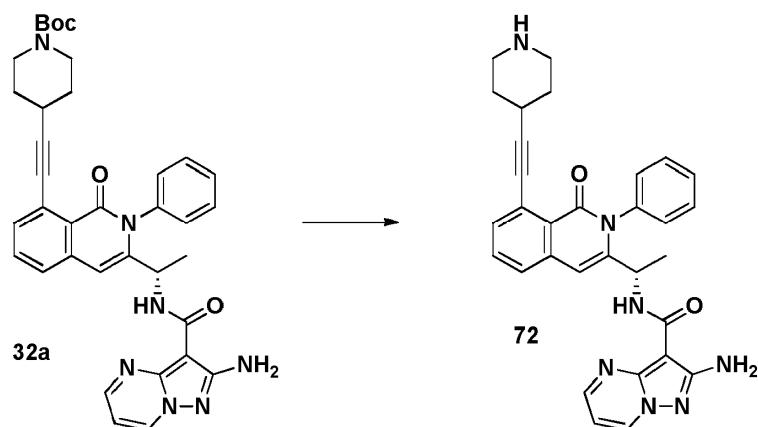
Se preparó el compuesto 68 según los métodos descritos en la presente memoria. EM-ESI m/z 504,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 31



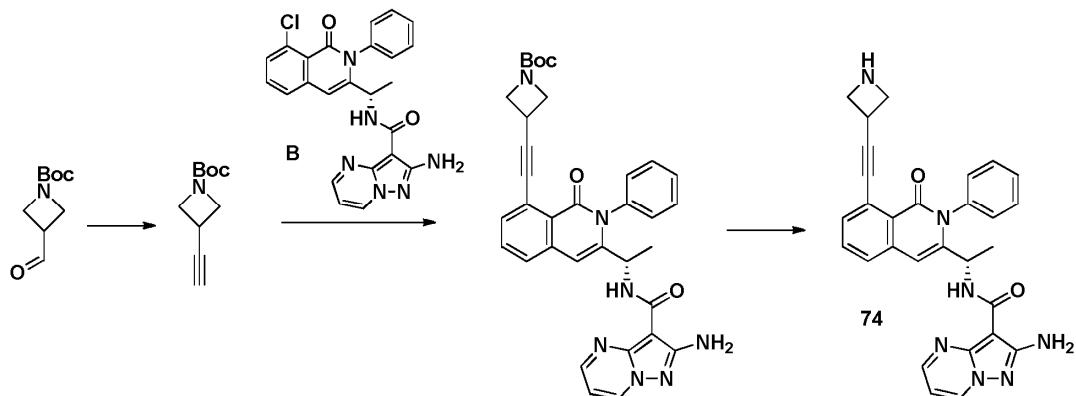
5 Se acopló el compuesto B y ácido trans-1-propén-1-ilborónico utilizando las condiciones de acoplamiento de Suzuki análogas en el Ejemplo 29 para proporcionar el compuesto 70. EM-ESI m/z 465,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 32



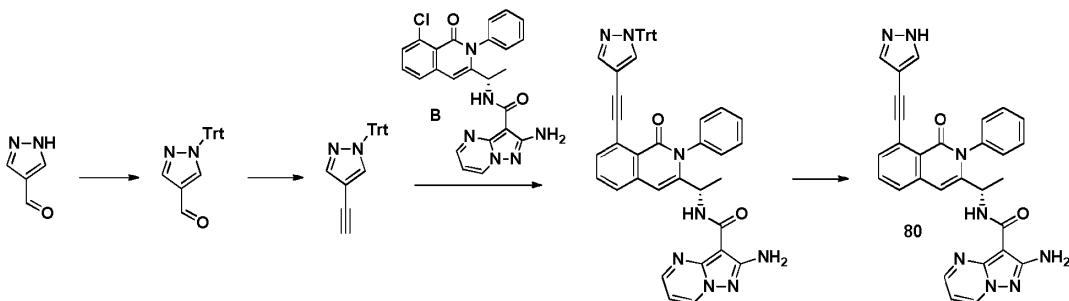
10 El compuesto B y terc-butil-éster de ácido 4-etylpiridín-1-carboxílico se acoplaron utilizando condiciones de acoplamiento de Sonogashira en el Ejemplo 1, proporcionando el compuesto 32a. A continuación, el compuesto 32a se disolvió en cloruro de metileno (0,007 M), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10 equiv.). Se dejó la reacción bajo agitación durante 2 h a TA, seguido de la concentración al vacío. El residuo se trató con un exceso de bicarbonato sódico saturado. El residuo resultante se aisló mediante filtración al vacío y se lavó con un exceso de agua, proporcionando el compuesto 72. EM-ESI m/z 532,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 33



20 Se preparó el compuesto 74 en 3 etapas según los procedimientos siguientes: 3-formilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo se convirtió en 3-ethinilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo según el método J. A continuación, se acopló con el compuesto B y seguidamente se desprotegió de manera análoga a la utilizada en la síntesis del compuesto 72 en el Ejemplo 32. EM-ESI m/z : 504,5 [M+H]⁺.

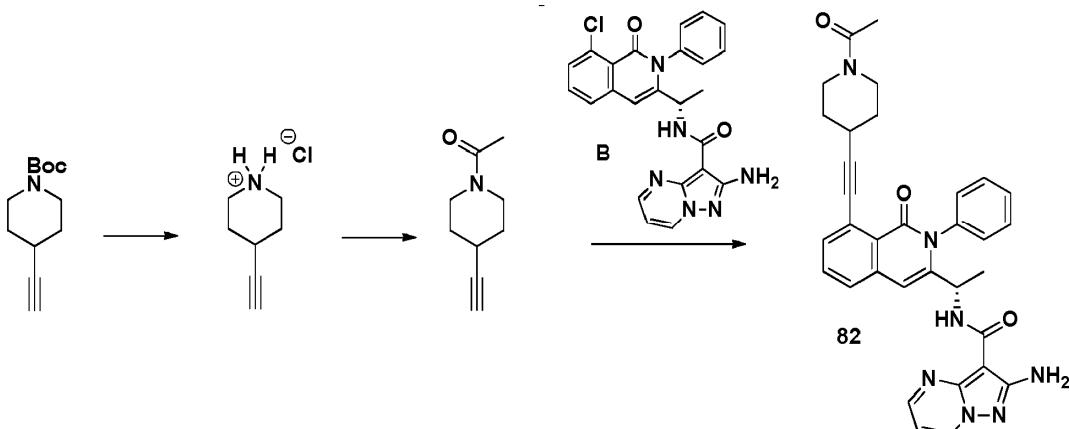
Ejemplo 34



Se preparó el compuesto 80 en 4 etapas a partir de 1H-pirazol-4-carbaldehído siguiendo los procedimientos siguientes: 5 se disolvió 1H-pirazol-4-carbaldehído (2,1 mmoles, 1,0 equiv.) en 20 ml de cloruro de metileno, seguido de la adición de trietilamina (3,0 equiv.) y cloruro de trítilo (1,0 equiv.). La reacción se sometió a agitación a TA durante 1 h, seguido de la desactivación con agua (1 ml) y la extracción con cloruro de metileno. Se concentraron las capas orgánicas y se purificaron utilizando chromatografía flash de gel de sílice (gradiente de 0-30% de metanol/cloruro de metileno con trietilamina al 0,5%). A continuación, se convirtió 1-trityl-1H-pirazol-4-carbaldehído en su alquino correspondiente 10 utilizando el método J, seguido del acoplamiento con el compuesto B utilizando condiciones de acoplamiento análogas a las utilizadas en el Ejemplo 1. A continuación, el compuesto resultante se desprotegió bajo condiciones de desprotección estándares de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno, seguido de la concentración y purificación mediante chromatografía flash de gel de sílice (ISCO, gradiente de 0-5% de metanol/cloruro de metileno con trietilamina al 0,05% y después se repurificó utilizando HPLC de fase inversa (Interchim columna C18-Sunfire, gradiente de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%), proporcionando el compuesto 80. EM-ESI m/z 515,0 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 35

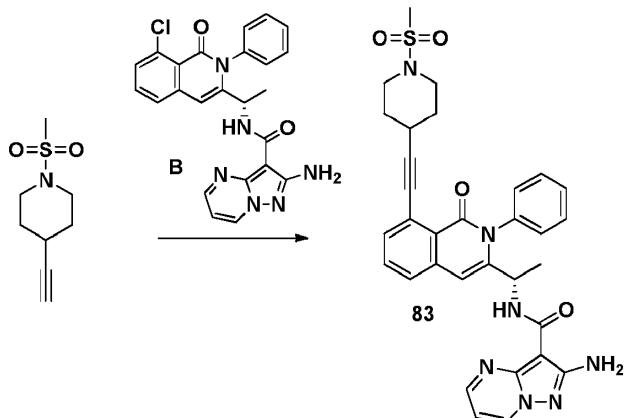


20 Se preparó el compuesto 82 en 3 etapas siguiendo los procedimientos siguientes: Se disolvió N-boc-4-ethinilpiperidina (3,8 mmoles) en dioxano 810 ml) y se añadió HCl en dioxano (4 M, 5,0 equiv.). La reacción se dejó bajo agitación a TA durante 22 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con 10 ml de dioxano y se evaporó nuevamente bajo presión reducida. A continuación, se añadió éter dietílico (20 ml) y la mezcla se evaporó nuevamente, proporcionando la sal HCl, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. Una suspensión de la sal HCl (1,05 mmoles, 1,0 equiv.) en cloruro de metileno (1 ml) se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo. Se añadió base de Hunig (3,0 equiv.) y después de un minuto de agitación, se añadió anhídrido acético (2,0 equiv.). La mezcla se dejó bajo agitación durante 1 h, punto en el que ya no quedaba más material de partida según el análisis de CCF. A continuación, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (5 ml), se lavó con ácido cítrico al 5% (1x2 ml), agua (1x2 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó utilizando chromatografía flash de gel de sílice (ISCO, columna de 4 g, 0-50% de acetato de etilo en cloruro de metileno), proporcionando N-acetil-4-ethinilpiperidina, que se acopló directamente con el compuesto B utilizando las condiciones de acoplamiento de Sonogashira análogas en el Ejemplo 1, proporcionando el compuesto 82. EM-ESI m/z : 574,5 [M+H]⁺.

25

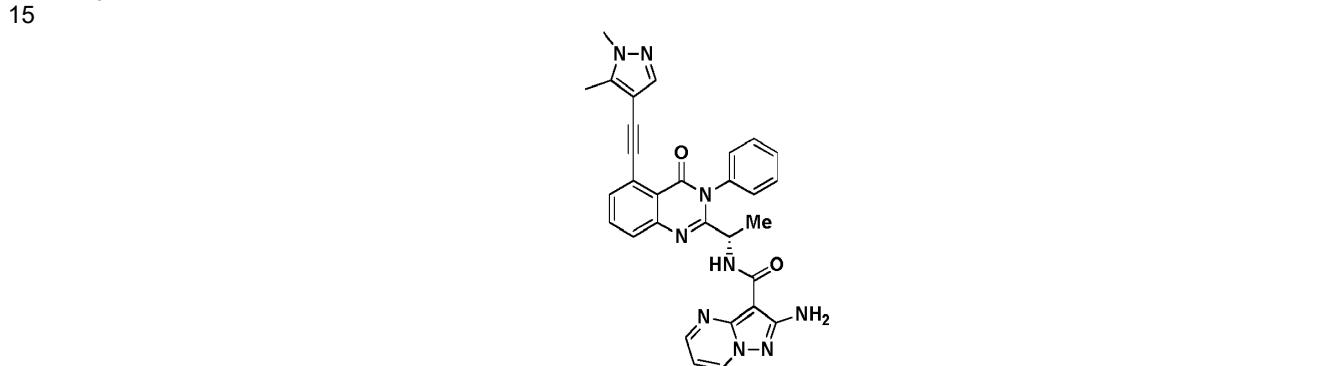
30

35 Ejemplo 36



Una suspensión de HCl de 4-ethinilpiperidina (1,1 mmoles, 1,0 equiv.) se suspendió en cloruro de metileno (1 ml) y se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo. Se añadió base de Hunig (3,0 equiv.) y después de un minuto de agitación, se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,0 equiv.) y se dejó la reacción bajo agitación durante 1 h, punto en que ya no quedaba material de partida según el análisis de CL/EM. A continuación, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (5 ml), se lavó con ácido cítrico al 5% (1x2 ml), agua (1x2 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se purificó utilizando chromatografía flash de gel de sílice (ISCO, columna de 12 g, gradiente de 0-10% de acetato de etilo/cloruro de metileno), proporcionando N-metanosulfonamida-4-ethinilpiperidina, que se acopló directamente con el compuesto B utilizando las condiciones de acoplamiento de Sonogashira análogas en el Ejemplo 1, proporcionando el compuesto 83. EM-ESI m/z : 610,6 [M+H]⁺.

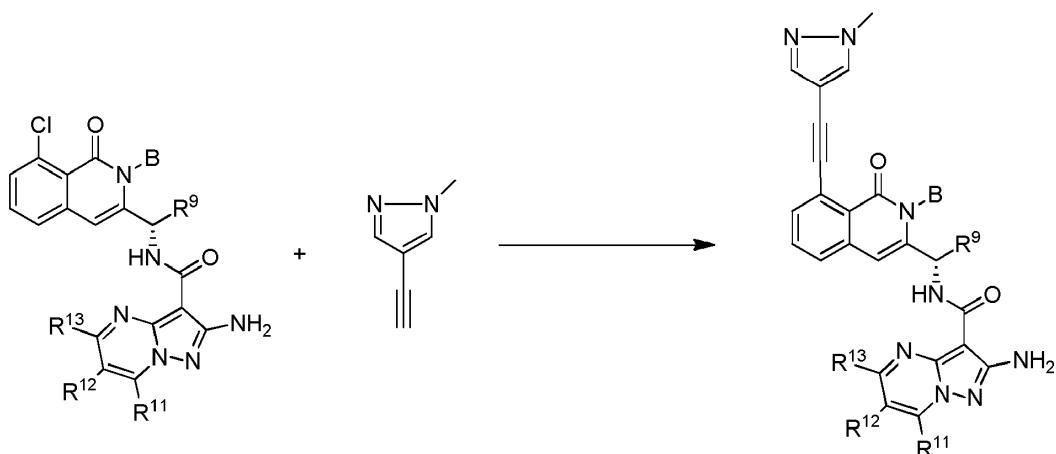
Ejemplo 37



Se preparó el compuesto 88 de manera análoga al compuesto 21 en el Ejemplo 9, excepto en que se utilizó 4-ethinil-1,5-dimetil-1H-pirazol en lugar de 4-ethinil-1-metil-1H-pirazol. Una suspensión de (S)-2-amino-N-(1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihidroquinazolín-2-il)ethyl)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida (146 mg, 0,317 mmoles), carbonato de cesio (198 mg, 0,608 mmoles, 2 eq.), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (15 mg, 0,058 mmoles, 0,2 eq.) y Xphos (87 mg, 0,182, 0,6 eq.) en propionitrilo (2 ml) se burbujeó con argón durante 5 minutos. La mezcla se cargó con 4-ethinil-1,5-dimetil-1H-pirazol (73 mg, 0,6 mmoles, 2 eq.), se calentó a 95°C y se sometió a agitación durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a la TA, se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante chromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de DCM y MeOH, proporcionando (S)-2-amino-N-(1-(5-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)ethinil)-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihidroquinazolín-2-il)ethyl)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida. EM-ESI m/z : 544,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 41

Se prepararon los compuestos 93 a 108 se sintetizaron según el procedimiento a continuación.

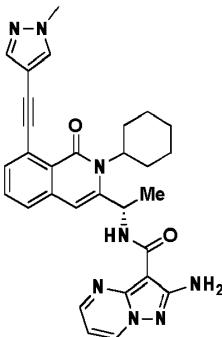
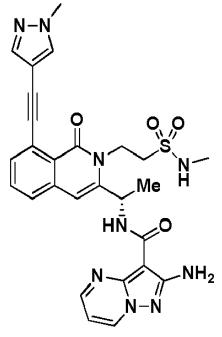
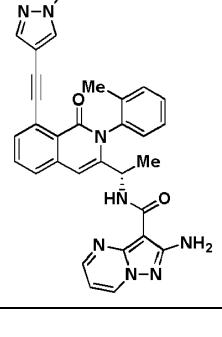
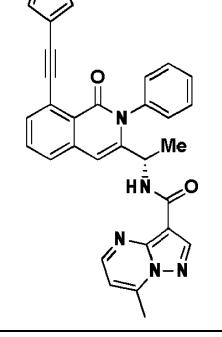


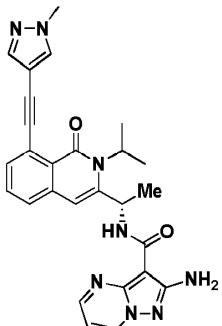
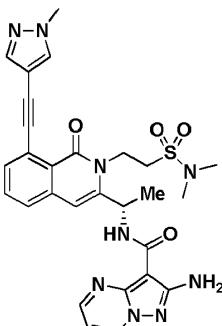
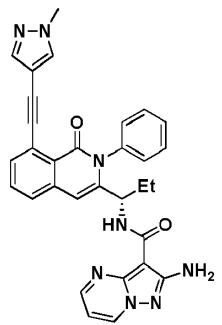
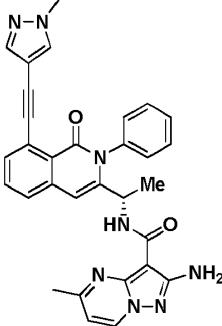
5 Una suspensión de cloruro de arilo (0,03 a 0,06 mmoles), carbonato de cesio (1,2 eq.), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0,05 eq.) y Xphos (0,15 eq.) en acetonitrilo (2 ml) se burbujeó con argón durante 5 minutos. La mezcla se cargó con 4-etinil-1-metil-1H-pirazol (2 eq.), se calentó a 75°C y se sometió a agitación durante 6 h. La mezcla resultante se enfrió a la TA, y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico y se concentró. Se purificó el rsiduo en HPLC semiprep. (C-18) utilizando un gradiente de ACN/agua/ácido fórmico (9,9/90/0,1% a 49,9/50/0,1%), proporcionando el compuesto deseado (confirmado mediante CL/EM).

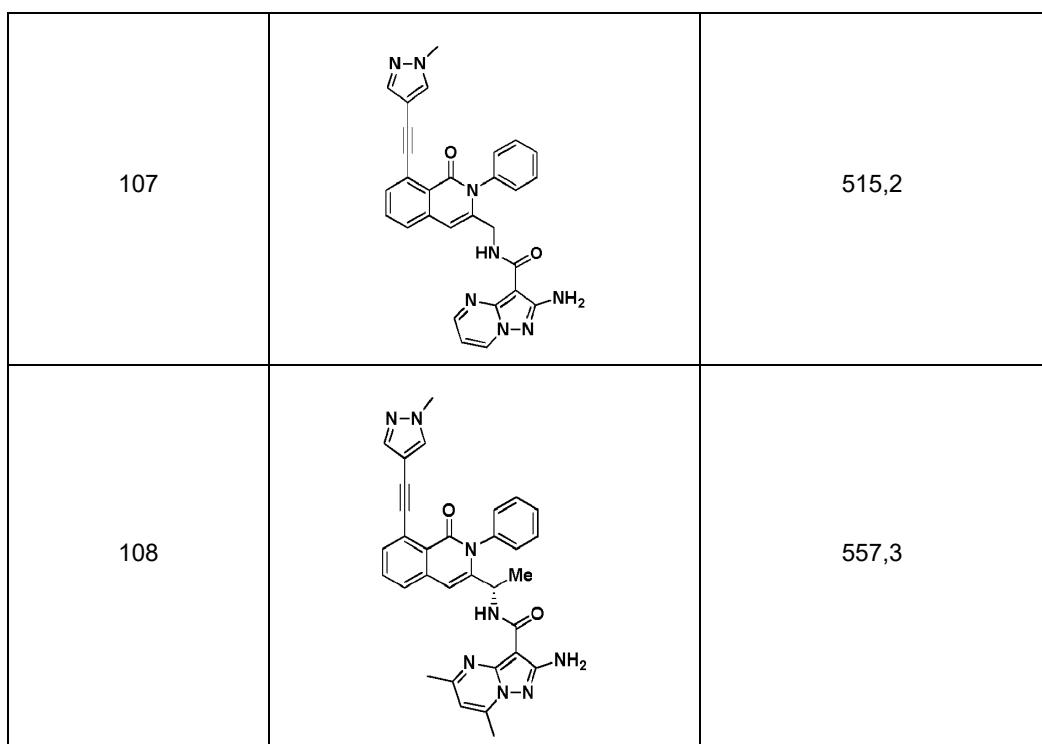
10

Compuesto n°	Estructura	EM-ESI <i>m/z</i> [M+H] ⁺
93		547,2
94		467,2

95		543,2
96		547,2
97		565,2
98		543,2

99		535,3
100		574,2
101		543,2
102		543,2

103		495,2
104		588,2
105		543,3
106		543,3



Evaluación de la actividad biológica

Tabla 2. Datos de IC₅₀ *in vitro* de compuestos seleccionados.

5

Compuesto nº	IC ₅₀ de PI3K α	IC ₅₀ de PI3K β	IC ₅₀ de PI3K δ	IC ₅₀ de PI3K γ	IC ₅₀ de ensayo de RAJI de p110 δ	IC ₅₀ de ensayo de Raw264 7 p110γ	IC ₅₀ de PI3K δ/ PI3Kγ (selectividad)	IC ₅₀ de RAJI δ/ Raw264.7 γ (selectividad)
2	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	Y
3	D2	D2	D2	D3	D4	B5	W	X
4	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
5	D2	D2	A2	D3	A4	A5	V	W
6	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	X
7	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
8	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W
9	C2	C2	C2	B3	B4	A5	X	Y
10	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
11	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
12	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
13	D2	C2	B2	A3	A4	A5	X	W
14	C2	C2	A2	A3	A4	A5	X	W
15	D2	D2	B2	A3	B4	A5	X	W
16	D2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	X
17	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
18	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
19	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
20	D2	D2	C2	A3	B4	A5	X	X
22	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
23	C2	C2	D2	D3	B4	A5	W	W
24	C2	C2	C2	D3	B4	A5	W	W
25	C2	C2	D2	C3	B4	A5	X	X
26	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
27	D2	D2	D2	B3	A4	A5	X	Y
28	D2	D2	D2	D3	B4	A5	W	X
29	D2	C2	C2	B3	A4	A5	X	W
30	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y

ES 2 900 806 T3

31	D2	D2	D2	B3	B4	B5	X	W
32	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
33	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	W
34	D2	D2	D2	C3	C4	B5	X	X
35	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
36	C2	A2	C2	A3	B4	C5	X	W
37	D2	D2	D2	D3	D4	A5	W	Y
38	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
39	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
40	C2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
41	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	Y
42	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	X
43	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
44	D2	C2	C2	D3	A4	B5	W	V
52	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
53	D2	D2	D2	D3	C4	B5	W	X
54	C2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	W
56	D2	D2	D2	B3	B4	C5	X	V
57	D2	D2	D2	C3	B4	B5	W	W
58	D2	D2	D2	D3	C4	C5	W	V
59	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	X
60	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	Y
61	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
62	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	V
64	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
65	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
66	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
67	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	X
68	D2	D2	D2	D3	D4	C5	W	W
69	D2	D2	D2	D3	ND	C5	W	nd
70	D2	D2	D2	B3	A4	A5	X	X
71	D2	D2	D2	E3	D4	nd	V	nd
72	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W
73	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	Y
74	D2	D2	C2	C3	D4	C5	W	W
75	D2	D2	D2	D3	D4	A5	W	Y
76	D2	D2	D2	B3	B4	A5	Y	X
77	D2	D2	D2	A3	C4	A5	Y	Y
78	D2	D2	D2	B3	B4	A5	X	X
79	D2	D2	D2	C3	D4	A5	X	Y
80	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
81	C2	C2	C2	A3	nd	nd	Y	nd
82	D2	D2	D2	B3	C4	A5	X	X
83	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	X
84	D2	D2	D2	A3	B4	A5	Y	X
85	D2	D2	D2	C3	nd	nd	X	nd
86	D2	C2	C2	B3	nd	nd	X	nd
93	D2	D2	D2	A3	nd	nd	Y	nd
94	C2	B2	D2	B3	nd	nd	X	nd
95	D2	D2	D2	B3	nd	nd	X	nd
96	C2	D2	D2	A3	nd	nd	Y	nd
97	D2	D2	D2	B3	nd	nd	X	nd
98	D2	D2	D2	B3	nd	nd	X	nd
99	D2	D2	D2	D3	nd	nd	X	nd
100	C2	C2	D2	A3	nd	nd	Y	nd
101	D2	D2	D2	A3	nd	nd	Y	nd
102	D2	D2	D2	B3	nd	nd	X	nd
103	D2	D2	D2	C3	nd	nd	X	nd
104	C2	C2	D2	A3	nd	nd	Y	nd
105	C2	D2	D2	A3	nd	nd	Y	nd
106	D2	C2	D2	A3	nd	nd	Y	nd
107	D2	D2	D2	D3	nd	nd	X	nd
108	D2	D2	D2	B3	nd	nd	X	nd

Los datos en la Tabla 2 se han codificado de la manera siguiente.

Para IC ₅₀ de PI3K α, β y δ:	Para IC ₅₀ de PI3K γ:	IC ₅₀ de ensayo de RAJI p110 δ	IC ₅₀ de ensayo de Raw264.7 p110 γ
A2=1 a <500 nM	A3=1 a <100 nM	A4=1 a <100 nM	A5=1 a <50 nM
B2=500 a <1000 nM	B3=100 a <500 nM	B4=100 a <500 nM	B5=50 a <100 nM
C2=1000 a <5000 nM	C3=500 a <1000 nM	C4=500 a <1000 nM	C5=100 a <10000 nM
D2=5000 a 10000 nM	D3=1000 a 5000 nM	D4=1000 a 10000 nM	
	E3= > 5000 nM		
Selectividad IC ₅₀ δ/ γ:	ND=no determinado		
V=0,1 a 1			
W=>1 a <10			
X=10 a <50			
Y=50 a <850			

5 Ejemplo 222: ensayo de quinasa PI3 HTRF™

Se adquirió un kit de ensayo de quinasa PI3 HTRF® (nº de cat. 33-016) de Millipore Corporation, que se utilizó para cribar los compuestos proporcionados en la presente memoria. Dicho ensayo utiliza la unión específica de alta afinidad del dominio de homología de pleckstrina (PH) de GRP1 a PIP3, el producto de una quinasa PI3 de clase 1A o 1B que actúa sobre su sustrato fisiológico PIP2. Durante la etapa de detección del ensayo, se genera un complejo entre el dominio PH etiquetado con GST y la cadena corta biotinilada de PIP3. El PIP3 biotinilado y el dominio PH etiquetado con GST atraen fluoróforos (estreptavidina-aloficocianina y anti-GST marcado con europio, respectivamente), formando la arquitectura de transferencia de energía de resonancia (FRET, por sus siglas en inglés) y generando una señal de FRET de resolución temporal estable. El complejo FRET resultó interferido de manera competitiva por PIP3 no biotinilado, un producto formado en el ensayo de quinasa PI3.

Se sometió a ensayo la actividad de quinasa PI3 α, β, γ o δ utilizando el kit de ensayo de quinasa PI3 HTRF® (nº de catálogo 33-016) adquirido de Millipore Corporation. Se obtuvo PI3Kα recombinante purificado (nº de catálogo 14-602-K), PI3Kβ (nº de catálogo 14-603-K), PI3Kγ (nº de catálogo 14-558-K) y PI3Kδ (nº de catálogo 14-604-K) de Millipore Corporation. Se utilizó enzima PI3K recombinante purificado para catalizar la fosforilación de 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP2 a una concentración de 10 μM) en 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3) en presencia de ATP 10 μM. El ensayo se llevó a cabo en formato de 384 pocillos y se detectó utilizando un lector multimarcaje EnVision Xcite de Perkin Elmer. Se convirtieron las relaciones de emisión en porcentajes de inhibición y se importaron en el software GraphPad Prism. Se calculó la concentración necesaria para conseguir la inhibición de la actividad enzimática en 50% (IC₅₀) utilizando concentraciones comprendidas entre 20 μM y 0,1 nM (curva de 12 puntos). Se determinaron los valores de IC₅₀ utilizando un modelo de regresión no lineal disponible en GraphPad Prism 5.

Ejemplo 223: estabilidad química

30 Se determinó la estabilidad química de uno o más compuestos de la invención siguiendo procedimientos estándares conocidos de la técnica. A continuación, se detalla un procedimiento ejemplar para determinar la estabilidad química de un compuesto de la invención. El tampón por defecto utilizado para el ensayo de estabilidad química era solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4; pueden utilizarse otros tampones adecuados. Se añadió un compuesto de la invención a partir de una solución madre 100 μM a una alícuota de PBS (por duplicado), proporcionando un volumen de ensayo final de 400 μl que contenía 5 μM de compuesto de ensayo y DMSO al 1% (para la determinación de la semivida, se preparó un volumen total de muestra de 700 μl). Se incubaron las reacciones, bajo agitación, durante 24 horas a 37°C; para la determinación de la semivida, las muestras se incubaron durante 0, 2, 4, 6 y 24 horas. Las reacciones se detuvieron mediante la adición inmediata de 100 μl de la mezcla de incubación a 100 μl de acetonitrilo y la agitación con vórtex durante 5 minutos. A continuación, las muestras se almacenaron a -20°C hasta el análisis mediante HPLC-EM/EM. En caso deseado, se sometió a ensayo un compuesto de control o un compuesto de referencia, tal como clorambucilo (5 μM) simultáneamente a un compuesto de la invención de interés, ya que dicho compuesto resulta hidrolizado en gran medida durante el curso de 24 horas. Las muestras se analizaron mediante (RP)HPLC-EM/EM utilizando la monitorización de reacción seleccionada (SRM, por sus siglas en inglés). Las condiciones de HPLC consisten en una bomba de CL binaria con automuestreador, una columna C12 de modo mixto de 2x20 mm y un programa de gradiente. Las superficies de los picos correspondientes a los analitos se registraron mediante HPLC-EM/EM. La relación de compuesto parental remanente tras 24 horas respecto a la cantidad remanente en el tiempo cero, expresada en porcentaje, se informa como la estabilidad química. En el caso de la determinación de la semivida, ésta se estima a partir de la pendiente del rango lineal inicial de la curva logarítmica de compuesto remanente (%) vs. tiempo, suponiendo cinética de primer orden.

50 Ejemplo 224: ensayos de expresión e inhibición de p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α y p110γ:

Las PI3K de clase I pueden adquirirse (p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α de Upstate, y p110γ de Sigma) o expresarse, tal como se ha descrito anteriormente (Knight *et al.*, 2004). Los valores de IC₅₀ se miden utilizando un ensayo de CFF estándar para actividad de lípido quinasa (descrito posteriormente) o un ensayo de captura en membrana de alto rendimiento. Las reacciones de quinasa se llevan a cabo mediante la preparación de una mezcla de reacción que contiene quinasa, inhibidor (DMSO al 2%, concentración final), tampón (HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM) y fosfatidilinositol recién sonicado (100 µg/ml). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP que contenía 10 µCi de γ-³²P-ATP a una concentración final de 10 o 100 µM y se dejaron transcurrir durante 5 minutos a temperatura ambiente. Para el análisis de CCF, a continuación se terminaron las reacciones mediante la adición de 105 µl en HCl seguido de 160 µl de CHCl₃:MeOH (1:1). La mezcla bifásica se agitó con vórtex, se centrifugó brevemente y la fase orgánica se transfirió a un tubo nuevo utilizando una punta de pipeta de carga de gel prerrrecubierta con CHCl₃. Dicho extracto se aplicó como puntos sobre placas de CCF y se reveló durante 3 a 4 horas en una solución 65:35 de n-propanol:ácido acético 1 M. A continuación, se secaron las placas de CCF, se expusieron a una pantalla Phosphorimager (Storm, Amersham) y se cuantificaron. Para cada compuesto se midió la actividad de quinasa a 10-12 concentraciones de inhibidor que representaban diluciones de dos veces desde la concentración más alta sometida a ensayo (típicamente, 200 µM). Para los compuestos que mostraban una actividad significativa, se repitieron las determinaciones de IC₅₀ dos a cuatro veces y el valor informado es la media de dichas mediciones independientes.

Otros kits o sistemas comerciales para someter a ensayo las actividades de PI3K se encuentran disponibles. Los kits o sistemas disponibles comercialmente pueden utilizarse para el cribado para inhibidores y/o agonistas de PI3K, incluyendo, aunque sin limitación, las quinasas PI3K α, β, δ y γ. Un sistema ejemplar es el ensayo de quinasa PI3 (humana) HTRF™ de Upstate. El ensayo puede llevarse a cabo siguiendo los procedimientos sugeridos por el fabricante. Brevemente, el ensayo es un ensayo FRET de resolución temporal que mide indirectamente el producto PIP3 formado por la actividad de una PI3-K. La reacción de quinasa se lleva a cabo en una placa de microtitulación (p.ej., una placa de microtitulación de 384 pocillos). El volumen total de reacción era de aproximadamente 20 µl por pocillo. En la primera etapa, cada pocillo recibió 2 µl de compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido al 20%, resultando en una concentración final de 2% de DMSO. A continuación, se añadieron aproximadamente 14,5 µl de una mezcla de quinasa/PIP2 (diluida en tampón de reacción IX) por pocillo para una concentración final de 0,25 a 0,3 µg/ml de quinasa y PIP2 10 µM. Se selló la placa y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Para iniciar la reacción, se añadieron 3,5 µl de ATP (diluido en tampón de reacción IX) por pocillo para una concentración final de ATP 10 µM. Se selló la placa y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de solución de parda por pocillo y después se añadieron 5 µl de mezcla de detección a cada pocillo. Se selló la placa, se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se leyó en un lector de placas apropiado. Se analizaron los datos y se generaron las IC₅₀ utilizando GraphPad Prism 5.

35 Ejemplo 225: ensayo de activación y proliferación de células B

Se determinó la capacidad de uno o más compuestos de la invención de inhibir la activación y proliferación de las células T siguiendo procedimientos estándares conocidos de la técnica. Por ejemplo, se estableció un ensayo *in vitro* de proliferación celular que medía la actividad metabólica de las células vivas. El ensayo se llevó a cabo en una placa de microtitulación de 96 pocillos utilizando la reducción de azul Alamar. Se purificaron células B esplénicas de Balb/c en un gradiente de Ficoll-Paque™ PLUS seguido de la separación celular magnética utilizando un kit de aislamiento de células B MACS (Miltenyi). Las células se sembraron en placas en 90 µl a razón de 50.000 células/pocillo en medio para células B (RPMI + FBS al 10% + Penn/Strep + bME 50 µM + HEPES 5 mM). Un compuesto proporcionado en la presente memoria se diluyó en medio para células B y se añadió a un volumen de 10 µl. Las placas se incubaron durante 30 min a 37°C y con 5% de CO₂ (concentración final de DMSO: 0,2%). A continuación, se añadieron 50 µl de un cóctel de estimulación de células B que contenía 10 µg/ml de LPS o 5 µg/ml de F(ab')₂ de IgM de burro antirratón más 2 ng/ml de IL4 de ratón recombinante en medio para células B. Las placas se incubaron durante 72 horas a 37°C y con 5% de CO₂. Se añadió un volumen de 15 µl de reactivo azul Alamar a cada pocillo y las placas se incubaron durante 5 horas a 37°C y con 5% de CO₂. Se leyó la fluorescencia de azul Alamar a 560 Exc./590 Em. y se calcularon los valores de IC₅₀ o EC₅₀ utilizando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 226: ensayo de proliferación de la línea celular tumoral

55 Se determinó la capacidad de uno o más compuestos de la invención de inhibir la proliferación de la línea celular tumoral siguiendo procedimientos estándares conocidos de la técnica. Por ejemplo, puede llevarse a cabo un ensayo *in vitro* de proliferación celular para medir la actividad metabólica de las células vivas. El ensayo se llevó a cabo en una placa de microtitulación de 96 pocillos utilizando la reducción de azul Alamar. Se obtuvieron líneas celulares tumorales humanas de la ATCC (p.ej., MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468 y PC-3), se cultivaron hasta la confluencia en matraces T75, se tripsinizaron con tripsina al 0,25%, se lavaron una vez con medio para células tumorales (DMEM + FBS al 10%) y se sembraron en placa en 90 µl, a razón de 5.000 células/pocillo en medio para células tumorales. Un compuesto proporcionado en la presente memoria se diluyó en medio para células tumorales y se añadió a un volumen de 10 µl. Las placas se incubaron durante 72 horas a 37°C y con 5% de CO₂. Se añadió un volumen de 10 µl de reactivo azul Alamar a cada pocillo y las placas se incubaron durante 3 horas a 37°C y con 5% de CO₂. Se leyó la fluorescencia de azul Alamar a 560 Exc./590 Em. y se calcularon los valores de IC₅₀ utilizando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 227: actividad antitumoral *in vivo*

Los compuestos indicados en la presente memoria pueden evaluarse en un panel de modelos tumorales humanos y murinos.

- 5 Modelos de tumor refractario al paclitaxel
- 10 1. *Modelo de carcinoma ovárico derivado clínicamente.*
 - 15 10 Dicho modelo tumoral se estableció a partir de una biopsia tumoral de un paciente de cáncer ovárico. Se extrajo una biopsia tumoral del paciente. Los compuestos indicados en la presente memoria se administraron en ratones desnudos portadores de tumores estadificados utilizando un programa de 2 días x 5.
 - 20 15 2. *Xenoinjerto de carcinoma ovárico humano A2780Tax (tubulina mutada)*
 - 25 20 A2780Tax es un modelo de carcinoma ovárico humano resistente a paclitaxel. Se derivó de la línea parental sensible A2780 mediante coincubación de las células con paclitaxel y verapamilo, un agente de inversión de MDR. Se ha demostrado que su mecanismo de resistencia no está relacionado con MDR y se atribuye a una mutación en el gen codificante de la proteína beta-tubulina. Los compuestos indicados en la presente memoria se administraron en ratones portadores de tumores estadificados en un programa de 2 días x 5.
 - 30 30 3. *Xenoinjerto de carcinoma de colon humano HCT116/VM46 (resistente a múltiples fármacos).*
 - 35 35 HCT116/VM46 es un carcinoma de colon resistente a MDR desarrollado a partir de una línea parental HCT116 sensible. *In vivo*, en cultivo en ratones desnudos, HCT116/VM46 demostró consistentemente una elevada resistencia al paclitaxel. Los compuestos indicados en la presente memoria se administraron en ratones portadores de tumores estadificados en un programa de 2 días x 5.
 - 40 40 4. *Modelo de sarcoma murino M5076*
 - 45 45 M5076 es un fibrosarcoma de ratón que es inherentemente refractario al paclitaxel *in vivo*. Los compuestos indicados en la presente memoria se administraron en ratones portadores de tumores estadificados en un programa de 2 días x 5.
 - 50 50 Puede utilizarse uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria en combinación con otros agentes terapéuticos *in vivo* en los xenoinjertos de carcinoma de colon humano resistentes a múltiples fármacos HCT/VM46 o cualquier otro modelo conocido de la técnica, incluyendo los indicados en la presente memoria.
 - 55 55 En un aspecto, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden evaluarse en los modelos siguientes según métodos conocidos de la técnica. Las dosis y programa de administración pueden modificarse según el modelo. Los resultados pueden evaluarse con los de inhibidores delta selectivos y combinaciones de inhibidores delta y gamma, y/o con anticuerpos que bloquean receptores inhibidores específicos.
 - 60 60 Modelos pancreáticos
 - 65 65 El modelo KPC es un modelo de ratón transgénico de adenocarcinoma ductal pancreático (PDA), en la que se produce la expresión condicional de ambos alelos mutantes KrasG12D y p53R172H en células pancreáticas. Los tumores se desarrollan espontáneamente en dicho ratón durante un periodo de 3 a 6 meses y pueden utilizarse para estudiar la eficacia tanto profiláctica como terapéutica con nuevos agentes. Las células de dichos tumores KPC también pueden transferirse adoptivamente a ratones híbridos B6.129 singénicos, creando un modelo con un periodo de latencia más corto y permitiendo establecer sincrónicamente un gran número de animales con tumores. Ver, p.ej., Cancer Cell 7:468 (2005).
 - 70 70 Modelo Pan02: La línea celular de adenocarcinoma pancreático murino Pan02 es una línea tumoral no metastásica, singénica con C57BL/6. Puede estudiarse tras la inyección s.c. en el flanco, u ortotópicamente después de la inyección directamente en el páncreas. Ver, p.ej., Cancer Res. 44: 717-726, 1984.
 - 75 75 Modelos pulmonares
 - 80 80 Modelo de adenocarcinoma pulmonar de Lewis (CPL): Las células CPL se derivan de un tumor pulmonar espontáneo procedente de un ratón C57BL/6 y pueden estudiarse como tumor s.c. al inyectarlo en el flanco o como un tumor ortotópico en caso de inyectarse i.v., seguido de su localización en el pulmón.
 - 85 85 Las células de CPL también han sido modificadas para expresar un péptido a partir de ovoalbúmina (células LL2-OVA). La utilización de dichas células, tras la inyección s.c. o i.v., permite el rastreo de linfocitos CD8⁺ específicos de

OVA y la medición de efectos de la terapia sobre la respuesta inmune adaptativa contra el tumor. Ver, p.ej., Science 330:827 (2010).

5 Modelo mamario

El carcinoma mamario 4T1 es una línea celular tumoral trasplantable que crece en ratones BALB/c singénicos. Es altamente tumorigénico e invasivo y, al contrario que la mayoría de modelos tumorales, puede metastizar espontáneamente a partir del tumor primario en la glándula mamaria a múltiples sitios distantes, incluyendo ganglios linfáticos, sangre, hígado, pulmón, cerebro y hueso. Ver, p.ej., Current Protocols in Immunology Unit 20.2 (2000).

10 Modelo de linfoma

15 EL4 es un timoma T de C57BL/6 T y EG7 es un subclón expresante de OVA de EL4. La línea EL4 parental ha sido modificado para expresar constitutivamente la luciferasa, que permite la obtención no invasiva de imágenes del crecimiento tumoral en todo el animal mediante la utilización de la plataforma de obtención de imágenes Xenogen.

20 Modelo de melanoma

25 Las células de melanoma murino B16 son singénicas con los ratones C57BL/6 y pueden estudiarse después de la inyección s.c. o i.v. La introducción en cualquiera de los sitios resultará en metástasis a pulmón y otros órganos. Dicho modelo ha sido ampliamente estudiado en términos del papel que desempeñan los receptores inhibidores en la respuesta inmune antitumoral. Ver, p.ej., PNAS 107:4275 (2010).

30 Ejemplo 228: ensayo de estabilidad de microsomas

35 Se determinó la estabilidad de uno o más compuestos de la invención siguiendo procedimientos estándares conocidos de la técnica. Por ejemplo, se estableció la estabilidad de uno o más compuestos de ensayo mediante un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, se estableció un ensayo de estabilidad *in vitro* de microsomas que medida la estabilidad de uno o más compuestos de la invención al reaccionar con microsomas de ratón, rata o humanos del hígado. La reacción de los microsomas con los compuestos se llevó a cabo en tubos de Eppendorf de 1,5 ml. Cada tubo contenía 0,1 µl de NADPH 10,0 mg/ml, 75 µl de microsomas hepáticos de ratón, rata o humanos 20,0 mg/ml, 0,4 µl de tampón fosfato 0,2 M y 425 µl de ddH₂O. El tubo de control negativo (sin NADPH) contiene 75 µl de microsomas hepáticos de ratón, rata o humanos 20,0 mg/ml, 0,4 µl de tampón fosfato 0,2 M y 525 µl de ddH₂O. La reacción se inició mediante la adición de 1,0 µl de compuesto sometido a ensayo 10,0 mM. Los tubos de reacción se incubaron a 37°C. Se recolectaron 100 µl de muestra en un tubo Eppendorf nuevo que contenía 300 µl de metanol frío durante 0,5, 10, 15, 30 y 60 minutos de reacción. Las muestras se centrifugaron a 15.000 rpm para separar las proteínas. El sobrenadante de la muestra centrifugada se transfirió a un tubo nuevo. La concentración de compuesto estable después de la reacción con microsomas en el sobrenadante se midió mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM).

40 Ejemplo 229: ensayo de estabilidad en plasma

45 Se determinó la estabilidad de uno o más compuestos de la invención en plasma siguiendo procedimientos estándares conocidos de la técnica. Ver, p.ej., Rapid Commun. Mass Spectrom., 10: 1019-1026. El procedimiento siguiente es un ensayo de HPLC-EM/EM que utiliza plasma humano; también se encuentran disponibles de otras especies, incluyendo mono, perro, rata y ratón. Se descongeló plasma humano heparinizado y congelado en un baño de agua fría y se centrifugó durante 10 minutos a 2000 rpm a 4°C antes de la utilización. Se añadió un compuesto de la invención a partir de una solución madre 400 µM a un plasma precalentado, proporcionando un volumen de ensayo final de 400 µl (o de 800 µl para la determinación de la semivida), que contenía 5 µM de compuesto de ensayo y DMSO al 0,5%. Se incubaron las reacciones, bajo agitación, durante 0 minutos y 60 minutos a 37°C, o durante 0, 15, 30, 45 y 60 minutos a 37°C para la determinación de la semivida. Las reacciones se detuvieron mediante la transferencia de 50 µl de la mezcla de incubación a 200 µl de acetonitrilo helado y se mezclaron mediante agitación durante 5 minutos. Las mezclas se centrifugaron a 6000 x g durante 15 minutos a 4°C y se extrajeron 120 µl de sobrenadante y se introdujeron en tubos nuevos. A continuación, las muestras se evaporaron a sequedad y se sometieron a análisis mediante HPLC-EM/EM.

55 En una realización, uno o más compuestos de control o referencia (5 µM) se sometieron a ensayo simultáneamente con los compuestos de ensayo: un compuesto, la propoxicaína, de baja estabilidad en el plasma, y otro compuesto, la propantelina, de estabilidad intermedia en el plasma.

60 Las muestras se reconstituyeron en acetonitrilo/metanolagua (1/1/2 v/v/v) y se analizaron mediante (RP)HPLC-EM/EM utilizando la monitorización de reacción seleccionada (SRM). Las condiciones de HPLC consisten en una bomba de CL binaria con automuestreador, una columna C12 de modo mixto de 2x20 mm y un programa de gradiente. Las superficies de los picos correspondientes a los analitos se registraron mediante HPLC-EM/EM. La relación de compuesto parental remanente tras 60 minutos respecto a la cantidad remanente en el tiempo cero, expresada en porcentaje, se informa como la estabilidad en plasma. En el caso de la determinación de la semivida, ésta se estima

a partir de la pendiente del rango lineal inicial de la curva logarítmica de compuesto remanente (%) vs. tiempo, suponiendo cinética de primer orden.

Ejemplo 230: señalización de quinasas en sangre

5 Se midió la señalización de PI3K/Akt/mTOR en las células sanguíneas utilizando el método Phosflow (Methods Enzymol. 434:131-54, 2007). Dicho método es por naturaleza un ensayo de células individuales, por lo que puede detectarse la heterogeneidad celular y no las medias poblacionales. Lo anterior permite la distinción concurrente de los estados de señalización en diferentes poblaciones definidas por otros marcadores. Phosflow también es altamente 10 cuantitativo. Con el fin de someter a ensayo uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria, se estimularon esplenocitos no fraccionados, o células mononucleares de sangre periférica, con anti-CD3 a fin de iniciar la señalización de receptores de células T. A continuación, las células se fijaron y se tiñeron para marcadores de superficie y fosfoproteínas intracelulares. Los inhibidores proporcionados en la presente memoria inhiben la fosforilación mediada por anti-CD3 de Akt-S473 y S6, mientras que la rapamicina inhibe la fosforilación de S6 y 15 potencia la fosforilación de Akt bajo las condiciones sometidas a ensayo.

20 De manera similar, se incubaron alícuotas de sangre completa durante 15 minutos con vehículo (p.ej., DMSO al 0,1%) o inhibidores de quinasa a diversas concentraciones, antes de la adición de estímulos para entrecruzar el receptor de células T (RCT) (anti-CD3 con anticuerpo secundario) o receptor de células B (RCB) utilizando el anticuerpo anticadena ligera kappa (fragmentos F(ab')₂). Tras aproximadamente 5 y 15 minutos, se fijaron las muestras (p.ej., con paraformaldehído al 4% frío) y se utilizaron para Phosflow. Se utilizó la tinción de superficie para distinguir las células T y B utilizando anticuerpos dirigidos contra marcadores de superficie celular que son conocidos de la técnica. A continuación, se midió el nivel de fosforilación de los sustratos de quinasa, tales como Akt y S6, mediante incubación 25 de las células fijadas con anticuerpos marcados específicos para las isoformas fosforiladas de dichas proteínas. A continuación, se analizó la población de células mediante citometría de flujo.

Ejemplo 231: ensayo de formación de colonias

30 Se sembraron en placas células de médula ósea murina recién transformadas con un retrovirus p190 BCR-Abl (en la presente memoria denominadas células transducidas con p190) en presencia de diversas combinaciones de fármacos en medio de metilcelulosa M3630 durante aproximadamente 7 días con IL-7 humano recombinante en aproximadamente 30% de suero y se realizó un recuento del número de colonias formadas mediante examen visual bajo un microscopio.

35 Alternativamente, se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica humana a partir de pacientes positivos para cromosoma Philadelphia (Ph⁺) y negativos (Ph⁻) tras el diagnóstico inicial o la recaída. Se aislaron las células vivas y se enriquecieron para progenitores de células B CD19⁺ CD34⁺. Tras el cultivo líquido durante la noche, las células se sembraron en placas en methocult GF+ H4435 (Stem Cell Technologies), complementadas con citoquinas (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ligando Flt3 y eritropoyetina) y diversas concentraciones de agentes quimioterapéuticos conocidos en combinación con compuestos de la presente exposición. Se contaron las colonias 40 mediante microscopía 12 a 14 días después. Dicho método puede utilizarse para someter a ensayo las pruebas de actividad aditiva o sinérgica.

Ejemplo 232: efecto *in vivo* de inhibidores de quinasa sobre células leucémicas

45 Se irradiaron lentamente ratones receptores hembra a partir de una fuente de γ en dos dosis separadas por aproximadamente 4 h, con aproximadamente 5 Gy cada una. Aproximadamente 1 h después de la segunda dosis de radiación, los ratones recibieron la inyección i.v. de aproximadamente 1x10⁶ células leucémicas (p.ej., células humanas o murinas Ph⁺ o células de médula ósea transducidas con p190). Dichas células se administraron junto con una dosis radioprotectora de aproximadamente 5x10⁶ células de médula ósea normales procedentes de ratones donantes de 3 a 5 semanas de edad. Los receptores recibieron antibióticos en el agua y fueron monitorizados diariamente. Los ratones que enfermaron tras aproximadamente 14 días fueron eutanizados y se recolectaron los órganos linfoides para el análisis. El tratamiento con inhibidor de quinasa se inició aproximadamente 10 días después de la inyección de células leucémicas y continuó diariamente hasta enfermar los ratones o un máximo de 55 aproximadamente 35 días post-trasplante. Los inhibidores se administraron mediante lavado oral.

Las células de sangre periférica se recogieron aproximadamente el día 10 (pretratamiento) y tras la eutanización (post-tratamiento), se pusieron en contacto con anticuerpo anti-CD4_h marcado y se contaron mediante citometría de flujo. Dicho método puede utilizarse para demostrar que el efecto sinérgico de uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria en combinación con agentes quimioterapéuticos conocidos puede reducir los recuentos de 60 células sanguíneas leucémicas en comparación con el tratamiento con agentes quimioterapéuticos conocidos (p.ej., Gleevec) por sí solos bajo las condiciones analizadas.

Ejemplo 233: tratamiento de ratones de modelo de enfermedad del lupus

65 Los ratones que no presentan el receptor inhibitorio Fc γ RIIb que se opone a la señalización de PI3K en las células B desarrollan lupus de alta penetrancia. Los ratones con desactivación de Fc γ RIIb (R2KO, Jackson Labs) se consideran

un modelo válido de la enfermedad humana, ya que algunos pacientes de lupus muestran una expresión o función reducida de FcγRIIb (S. Bolland y J.V. Ravtech, *Immunity* 12:277-285, 2000).

- 5 Los ratones R2KO desarrollan una enfermedad similar al lupus con anticuerpos antinucleares, glomerulonefritis y proteinuria llegados a una edad de aproximadamente 4-6 meses. Para estos experimentos, se utilizó el análogo de rapamicina RAD001 (disponible de LC Laboratories) como un compuesto de referencia y se administró por vía oral. Se ha mostrado que dicho compuesto alivia los síntomas del lupus en el modelo B6.Sle1z.Sle3z (T. Wu *et al.*, *J. Clin. Invest.* 117:2186-2196).
- 10 Los ratones NZB/W F1 que desarrollan espontáneamente una enfermedad autoinmune sistémica son un modelo de lupus. Los ratones se tratan desde las 20 semanas de edad para un modelo profiláctico y a las 23 semanas de edad para un modelo terapéutico. Se obtuvieron muestras de sangre y de orina durante todo el periodo de ensayo y se sometieron a ensayo para anticuerpos antinucleares (en diluciones de suero) o para la concentración de proteína (en orina). El suero también se somete a ensayo para anticuerpos anti-ADNcs y anti-ADNdc mediante ELISA. Se evaluó la glomerulonefritis en secciones de riñón teñidas con H+E al final del estudio, o la supervivencia puede ser el criterio de evaluación. Por ejemplo, el inhibidor de proteosoma Bortezomib resulta eficaz para bloquear enfermedades en el modelo de NZB/W tanto en el modelo profiláctico como terapéutico, con reducción en la producción de autoanticuerpos, daños renales y mejoras de la supervivencia (*Nature Medicine* 14, 748-755, 2008).
- 15 20 Se trataron ratones modelo de enfermedad de lupus, tales como R2KO, BXSB o MLR/lpr de aproximadamente 2 meses de edad, durante aproximadamente dos meses. Los ratones recibieron dosis de: vehículo, RAD001 a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg o compuestos proporcionados en la presente memoria a una dosis de entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg. Se obtuvieron muestras de sangre y de orina durante todo el periodo de ensayo y se sometieron a ensayo para anticuerpos antinucleares (en diluciones de suero) o para la concentración de proteína (en orina). El suero también se somete a ensayo para anticuerpos anti-ADNcs y anti-ADNdc mediante ELISA. Los animales fueron eutanizados el día 60 y los tejidos fueron recolectados para medir el peso del bazo y la enfermedad renal. Se evaluó la glomerulonefritis en secciones renales teñidas con H+E. Se estudiaron otros animales durante aproximadamente dos meses después de cesar el tratamiento, utilizando los mismos criterios de evaluación.
- 25 30 35 Dicho modelo establecido en la técnica puede utilizarse para demostrar que los inhibidores de quinasa proporcionados en la presente memoria pueden suprimir o retrasar la aparición de síntomas del lupus en ratones modelo de enfermedad del lupus.
- Ejemplo 234: ensayo de trasplante de médula ósea murina

40 Se irradiaron letalmente ratones receptores hembra con una fuente de rayos γ . Aproximadamente 1 h después de la dosis de radiación, los ratones recibieron la inyección de aproximadamente 1×10^6 células leucémicas de cultivos transducidos con p190 de pase temprano (p.ej., tal como se indica en *Cancer Genet. Cytogenet.* 161(1):51-6, agosto de 2005). Dichas células se administraron junto con una dosis radioprotectora de aproximadamente 5×10^6 células de médula ósea normales procedentes de ratones donantes de 3 a 5 semanas de edad. Los receptores recibieron antibióticos en el agua y fueron monitorizados diariamente. Los ratones que enfermaron tras aproximadamente 14 días fueron eutanizados y se recolectaron los órganos linfoides para la citometría de flujo y/o el enriquecimiento magnético. El tratamiento se inició aproximadamente el día 10 y continuó diariamente hasta enfermar los ratones o después de un máximo de aproximadamente 35 días post-trasplante. Los fármacos se administraron mediante sonda oral (p.o.). En un experimento piloto, se identificó una dosis de quimioterapéutico que no era curativa pero que retrasaba la aparición de leucemia en aproximadamente una semana o menos; los controles se trataron con vehículo o se trataron con agente quimioterapéutico, en el que se demostró previamente que retrasaba, aunque no curaba, la leucomogénesis en dicho modelo (p.ej., imatinib a una dosis aproximada de 70 mg/kg dos veces al día). Para la primera etapa, se utilizaron células p190 que expresaban eGFP y el análisis postmórtém se limitó a la enumeración del porcentaje de células leucémicas en médula ósea, bazo y ganglio linfático (GN) mediante citometría de flujo. En la segunda etapa, se utilizaron células p190 que expresaban una forma sin cola de CD4 humana y el análisis postmórtém incluía la separación magnética de células CD4+_h de bazo tras el análisis de inmunotransferencia de criterios de evaluación de la señalización claves: pAkt -T308, S473; pS6 y p4EBP-1. Como controles de la detección por inmunotransferencia, se incubaron las células separadas en presencia o en ausencia de inhibidores de quinasa de entre los inhibidores de la presente exposición antes de la lisis. Opcionalmente, se utilizó "Phosflow" para detectar pAkt -S473 y pS6-S235/236 en células seleccionadas según CD4_h sin separación previa. Dichos estudios de señalización resultan particularmente útiles en el caso de que, por ejemplo, los ratones tratados con fármaco no hayan desarrollado leucemia clínica en el punto temporal de los 35 días. Se generaron gráficos de Kaplan-Meier de supervivencia y se llevó a cabo el análisis estadístico según métodos conocidos de la técnica. Los resultados de las células p190 se analizaron por separado además de cumulativamente.

65 Se obtuvieron semanalmente muestras de sangre periférica (100 a 200 μ l) de todos los ratones, desde el día 10 inmediatamente anterior al inicio del tratamiento. Se utilizó el plasma para medir las concentraciones de fármaco y las

células se analizaron para marcadores de leucemia (eGFP o CD4_h) y biomarcadores de señalización tal como se indica en la presente memoria.

5 El presente ensayo general conocido de la técnica puede utilizarse para demostrar que las dosis terapéuticas eficaces de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden utilizarse para inhibir la proliferación de las células leucémicas.

Ejemplo 235: ensayo de angiogénesis de tapón de Matrigel

10 Se inyectó Matrigel que contenía los compuestos de ensayo por vía subcutánea o intraocular, en donde solidifica para formar un tapón. Se recuperó el tapón tras 7 a 21 días en el animal y se examinó histológicamente para determinar el grado en que se habían introducido vasos sanguíneos en el mismo. Se midió la angiogénesis mediante cuantificación de los vasos en secciones histológicas. Alternativamente, se llevó a cabo una medición de la fluorescencia del volumen de plasma mediante la utilización de dextrano 150 marcado con isoftiocianato de fluoresceína (FITC). Se esperaba que los resultados indicasen uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria que inhiben la angiogénesis y que, de esta manera, se espera que resulten útiles para tratar los trastornos oculares relacionados con la angiogénesis aberrante y/o la permeabilidad vascular.

Ejemplo 236: ensayo de angiogénesis corneal

20 Se realizó un bolsillo en la córnea y un tapón que contenía una formulación inductora de angiogénesis (p.ej., VEGF, FGF o células tumorales), una vez introducido en dicho bolsillo, indujo el crecimiento de nuevos vasos desde la vasculatura limbal periférica. Se utilizaron materiales de liberación lenta, tales como EL, VAX (copolímero de etileno-vinilo) o Hydron para introducir sustancias inductoras de angiogénesis en el bolsillo corneal. Alternativamente, se utilizó un material de esponja.

25 El efecto de los inhibidores putativos sobre la reacción angiogénica inducida localmente (p.ej., un implante de esponja) en la córnea (p.ej., mediante FGF, VGF o células tumorales). El compuesto de ensayo se administró por vía oral, sistémica o directamente en el ojo. La administración sistémica fue mediante inyección de bolo o, más eficazmente, mediante la utilización de un método de liberación sostenida, tal como la implantación de bombas osmóticas cargadas con el inhibidor de ensayo. La administración en el ojo se llevó a cabo mediante cualquiera de los métodos indicados en la presente memoria, incluyendo, aunque sin limitación, gotas oftálmicas, administración tópica de una crema, emulsión o gel, y la inyección intravítreo.

30 35 Se monitorizó la respuesta vascular mediante observación directa durante el curso del experimento utilizando estereomicroscopio en ratones. Se consiguió la visualización definitiva de la vasculatura corneal mediante la administración de dextrano de alto peso molecular marcado con fluorocromo. La cuantificación se llevó a cabo mediante medición de la superficie de penetración de los vasos, el progreso de los vasos hacia el estímulo angiogénico durante el tiempo, o en el caso de la fluorescencia, el análisis de histogramas o recuentos de píxeles sobre un umbral específico (de fondo).

40 Los resultados pueden indicar que uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria inhiben la angiogénesis y, de esta manera, pueden resultar útiles para tratar los trastornos oculares relacionados con la angiogénesis aberrante y/o la permeabilidad vascular.

Ejemplo 237: ensayo de angiogénesis en placa de microtitulación

45 La placa de ensayo se preparó introduciendo un tapón de colágeno en el fondo de cada pocillo con 5 a 10 esferoides celulares por tapón de colágeno, en el que cada esferoide contiene 400 a 500 células. Cada tapón de colágeno se cubrió con 1100 µl de medio de almacenamiento en cada pocillo y se almacenó para el uso futuro (1 a 3 días a 37°C, 5% de CO₂). La placa se selló con sellante. Los compuestos de ensayo se disolvieron en 200 µl de medio de ensayo, en el que por lo menos un pocillo incluía un control positivo de VEGF y por lo menos un pocillo no incluía VEGF o compuesto de ensayo, a modo de control negativo. Se retiró la placa de ensayo del incubador y se eliminó cuidadosamente mediante aspiración el medio de almacenamiento con una pipeta. El medio de ensayo que contenía los compuestos de ensayo se pipeteó sobre el tapón de colágeno. Se introdujo el tapón en un incubador humidificado (37°C, 5% de CO₂) durante 24 a 48 horas. Se cuantificó la angiogénesis mediante recuento del número de brotes, midiendo la longitud de brote media o determinando la longitud acumulada de brote. El ensayo puede conservarse para el análisis posterior mediante eliminación del medio de ensayo, añadiendo 1 ml de paraformaldehído al 10% en BSS de Hanks en cada pocillo y almacenando a 4°C. Se espera que los resultados identifiquen los compuestos que inhiben la angiogénesis en los diversos tipos celulares sometidos a ensayo, incluyendo las células de origen ocular.

Ejemplo 238: uso combinado de inhibidores de PI3K-δ y agentes que inhiben la producción o actividad de IgE

50 55 Los compuestos tal como se proporcionan en la presente memoria pueden presentar una eficacia sinérgica o aditiva al administrarse en combinación con agentes que inhiben la producción o actividad de IgE. Entre los agentes que inhiben la producción de IgE se incluyen, por ejemplo, uno o más de entre TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-

naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos), inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2 y cualesquiera otros compuestos que inhiben mTORC1 y mTORC2. Entre los agentes que inhiben la actividad de IgE se incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE, tales como omalizumab y TNX-901.

5 Uno o más de los compuestos de la invención capaces de inhibir PI3K- δ pueden resultar eficaces en el tratamiento de trastornos autoinmune e inflamatorios (TAII), por ejemplo, artritis reumatoide. En el caso de que cualquiera de los compuestos cause un nivel no deseado de producción de IgE, puede optarse por administrarlos en combinación con un agente que inhiba la producción de IgE o la actividad de IgE. Además, la administración de inhibidores de PI3K- δ , PI3K- γ , o PI3K- δ/γ tal como se proporcionan en la presente memoria en combinación con inhibidores de mTOR 10 también puede mostrar sinergia mediante la inhibición potenciada de la ruta de PI3K. Pueden utilizarse diversos modelos *in vivo* e *in vitro* para establecer el efecto de dicho tratamiento de combinación sobre TAII, incluyendo, aunque sin limitación: (a) ensayo *in vitro* de producción de anticuerpos de células B, (b) ensayo *in vivo* de TNP, y (c) modelo de artritis inducida por colágeno en roedores.

15 (a) *Ensayo de células B*

Se eutanizaron los ratones y se extirparon los bazo y se dispersaron a través de una red de nilón para generar una suspensión de células individuales. Se lavaron los esplenocitos (tras la eliminación de los eritrocitos mediante choque osmótico) y se incubaron con microperlas conjugadas con anticuerpos anti-CD43 y anti-Mac-1 (Miltenyi Biotec). Las 20 células unidas a perlas se separaron de las células no unidas utilizando un separador celular magnético. La columna magnetizada retiene las células no deseadas y las células B en reposo se recogen en el eluido. Las células B purificadas se estimularon con lipopolisacárido o un anticuerpo anti-CD40 e interleuquina 4. Se trajeron las células B estimuladas con vehículo solo o con inhibidores de PI3K- δ tal como se proporcionan en la presente memoria con y sin 25 inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, rapálogos o inhibidores de mTORC1/C2. Se espera que los resultados muestren que, en presencia de inhibidores de mTOR (p.ej., rapamicina) solos, se produce poco o ningún efecto sobre la respuesta de IgG e IgE. Sin embargo, en presencia de PI3K- δ e inhibidores de mTOR, se espera que las células B 30 muestren una respuesta de IgG reducida en comparación con las células B tratadas con vehículo solo, y se espera que las células B muestren una respuesta de IgE reducida en comparación con la respuesta de las células B tratadas con inhibidores de PI3K- δ solos.

30 (b) *Ensayo de TNP*

Los ratones se inmunizaron con TNP-Ficoll o TNP-KHL y se trajeron con: vehículo, un inhibidor de PI3K- δ , un inhibidor 35 de mTOR, por ejemplo, rapamicina, o un inhibidor de PI3K- δ en combinación con un inhibidor de mTOR, tal como rapamicina. Se midieron las IgE séricas específicas de antígeno mediante ELISA utilizando placas recubiertas con TNP-BSA y anticuerpos marcados específicos de isotipo. Se espera que los ratones tratados con inhibidor de mTOR solo muestren poco o ningún efecto sustancial sobre la respuesta de IgG3 específica de antígeno y no se observó ninguna elevación estadísticamente significativa de la respuesta de IgE en comparación con el control de vehículo. Se 40 espera además que los ratones tratados con tanto inhibidor de PI3K- δ como inhibidor de mTOR muestren una reducción de la respuesta de IgG3 específica de antígeno en comparación con los ratones tratados con vehículo solo. Además, los ratones tratados con tanto inhibidor de PI3K- δ como inhibidor de mTOR muestren una reducción de la respuesta de IgE en comparación con los ratones tratados con inhibidor de PI3K- δ solo.

45 (c) *Modelo de artritis inducida con colágeno en ratas*

Se anestesiaron ratas Lewis hembra y recibieron inyecciones de colágeno preparadas y administradas tal como se ha indicado anteriormente el día 0. El día 6, los animales fueron anestesiados y recibieron una segunda inyección de colágeno. Las mediciones con calibrador de las articulaciones normales de los tobillos derecho e izquierdo (pre-50 enfermedad) se llevaron a cabo el día 9. Los días 10-11, se producía típicamente la artritis y las ratas fueron asignadas aleatoriamente a grupos de tratamiento. La aleatorización se llevó a cabo después de establecer evidentemente una inflamación articular del tobillo y había evidencia fuerte de enfermedad bilateral.

Tras seleccionar un animal para la inclusión en el estudio, se inició el tratamiento. Los animales recibieron vehículo, 55 inhibidor de PI3K- δ o inhibidor de PI3K- δ en combinación con rapamicina. Las dosis se administraron los días 1 a 6. Las ratas se pesaron los días 1 a 7 tras el establecimiento de la artritis y se realizaron mediciones con calibrador de los tobillos cada día. Se obtuvieron los pesos corporales finales el día 7 y se eutanizaron los animales.

El tratamiento de combinación utilizando un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria y rapamicina 60 puede proporcionar una mayor eficacia que el tratamiento con inhibidor de PI3K- δ solo.

Ejemplo 239: modelo de hipersensibilidad de tipo retardado

La HTR se indujo mediante sensibilización de 60 ratones BALB/c macho los días 0 y 1 con una solución de 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB) al 0,05% en una mezcla 4:1 de acetona/aceite de oliva. Los ratones se restringieron suavemente mientras se aplicaban 20 μ l de solución en las almohadillas plantares traseras de cada ratón. Se utilizaron 65 las almohadillas plantares traseras de los ratones para representar un sitio anatómico que puede aislarse e

5 inmovilizarse fácilmente sin anestesia. El día 5 en los ratones se administró una dosis única de vehículo, un compuesto proporcionado en la presente memoria a una dosis de 10, 3, 1 o 0,03 mg/kg o dexametasona a una dosis de 5 mg/kg mediante sonda oral. Treinta minutos después los ratones fueron anestesiados y se aplicó una solución de DNFB al 0,25% en una solución 4:1 de acetona/aceite de oliva en las superficies interna y externa de la oreja izquierda. Dicha aplicación resulta en la inducción de hinchazón en la oreja izquierda y bajo estas condiciones, todos los animales respondieron a dicho tratamiento con hinchazón de la oreja. Se aplicó una solución de control de vehículo de 4:1 acetona/aceite de oliva en las superficies interna y externa de la oreja derecha. Veinticuatro horas después, los ratones fueron anestesiados y se realizaron mediciones de las orejas izquierda y derecha utilizando un micrómetro digital. Se registró la diferencia entre las dos orejas como la cantidad de hinchazón inducida por el reto de DNFB. Se compararon los grupos de tratamiento de fármaco con el control de vehículo, generando el porcentaje de reducción de la hinchazón de la oreja. La dexametasona se utiliza rutinariamente como control positivo ya que presenta una amplia actividad antiinflamatoria.

10 Ejemplo 240: modelo de artritis de rata con peptidoglicanos-polisacáridos

15 (a) *Modelo de artritis sistémica*

20 Todas las inyecciones se llevaron a cabo bajo anestesia. Se anestesiaron 60 ratas Lewis hembra (150-170) mediante inhalación de isoflurano utilizando un pequeño aparato de anestesia animal. Se introdujeron los animales en la cámara de inducción hasta la anestesia mediante administración de isoflurano al 4-5% en O₂ y después se mantuvieron en ese estado utilizando un cono nasal sobre la mesa de operaciones. El nivel de mantenimiento de isoflurano era de 1-2%. Los animales recibieron una sola inyección intraperitoneal (i.p.) de PG-PS 10S grupo A, cepa D58, purificado (concentración: 25 µg/g de peso corporal) suspendido en solución salina al 0,85% estéril. Cada animal recibió un volumen total de 500 microlitros administrados en el cuadrante izquierdo inferior del abdomen utilizando una jeringa de 1 mililitro con una aguja de calibre 23. La localización de la aguja resulta crucial para evitar inyectar el PG-PS 10S en el estómago o en el ciego. Los animales se encontraban bajo observación continua hasta la recuperación completa de la anestesia y con movimiento dentro de la jaula. Una respuesta aguda de un incremento rápido de la medición del tobillo, típicamente de 20% de incremento sobre la medición de línea base puede alcanzar un máximo 3 a 5 días después de la inyección. El tratamiento con los compuestos de ensayo puede ser PO, SC, IV o IP. Las ratas no recibieron más de dosis en un espacio de tiempo de 24 horas. El tratamiento podía iniciarse el día 0 o cualquier día posterior hasta el día 30. Los animales fueron pesados los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y nuevamente los días 12 a 30 o hasta la terminación del estudio. Se midió el diámetro de la pata/tobillo con un calibrador digital en el lado izquierdo y el lado derecho el día 0 antes de la inyección y nuevamente los días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. El día 12, se iniciaron nuevamente las mediciones y continuaron hasta el día 30. Durante todo este tiempo los animales podían anestesiarse con isoflurano, tal como se ha indicado anteriormente, y obtenerse muestras de sangre terminales mediante extracciones a partir de la vena de la cola, para la evaluación de los niveles sanguíneos de compuesto, la química clínica o los parámetros hematológicos. A continuación, los animales fueron eutanizados con una sobredosis de dióxido de carbono. Podía llevarse a cabo una toracotomía como medio de verificación de la muerte.

40 (b) *Modelo de artritis monoarticular*

45 Todas las inyecciones se llevaron a cabo bajo anestesia. Se anestesiaron 60 ratas Lewis hembra (150-170) mediante inhalación de isoflurano utilizando un pequeño aparato de anestesia animal. Se introdujeron los animales en la cámara de inducción hasta la anestesia mediante administración de isoflurano al 4-5% en O₂ y después se mantuvieron en ese estado utilizando un cono nasal sobre la mesa de operaciones. El nivel de mantenimiento de isoflurano era de 1-2%. Los animales recibieron una sola inyección intraarticular (i.a.) de PG-PS 100P grupo A, cepa D58, purificado (concentración: 500 µg/g de peso corporal) suspendida en solución salina al 0,85% estéril. Cada rata recibió un volumen total de 10 microlitros, administrados en el espacio articular tibiotalar utilizando una jeringa de 1 mililitro con una aguja de calibre 27. Los animales se encontraban bajo observación continua hasta la recuperación completa de la anestesia y con movimiento dentro de la jaula. Los animales que respondieron 2 a 3 días después con un incremento rápido de la medición del tobillo, típicamente de 20% superior a la medición de línea base en la inyección i.a. inicial, fueron incluidos en el estudio. El día 14, todos los respondedores fueron anestesiados nuevamente utilizando el procedimiento anteriormente indicado. Los animales recibieron una inyección intravenosa (I.V.) de PG-PS (concentración: 250 µl/ml). Cada rata recibió un volumen total de 400 microlitros, administrados lentamente en la vena lateral de la cola utilizando una jeringa de 1 mililitro con una aguja de calibre 27. Las mediciones de línea base del tobillo se midieron antes de la inyección IV y continuaron durante el curso de la inflamación o hasta el día 10. El tratamiento con los compuestos de ensayo podía ser PO, SC, IV o IP. Las ratas no recibieron más de dosis en un espacio de tiempo de 24 horas. El tratamiento podía iniciarse el día 0 o cualquier día posterior hasta el día 24. Los animales fueron pesados los días 0, 1, 2, 3, 4 y 5, y nuevamente los días 14 a 24 o hasta la terminación del estudio.

50 Se midió el diámetro de la pata/tobillo con un calibrador digital en el lado izquierdo y el lado derecho el día 0 antes de la inyección y nuevamente los días 1, 2, 3, 4, 5, y nuevamente los días 14 a 24, o hasta la terminación del estudio. Durante todo este tiempo los animales podían anestesiarse con isoflurano, tal como se ha indicado anteriormente, y obtenerse muestras de sangre terminales mediante extracciones a partir de la vena de la cola, para la evaluación de los niveles sanguíneos de compuesto, la química clínica o los parámetros hematológicos. A continuación, los animales fueron eutanizados con una sobredosis de dióxido de carbono. Podía llevarse a cabo una toracotomía como medio de verificación de la muerte.

Ejemplo 241: modelos de ratón para el asma

5 La eficacia de un compuesto proporcionado en la presente memoria en el tratamiento, prevención y/o control del asma puede evaluarse utilizando modelos animales convencionales, incluyendo diversos modelos de ratón descritos en, por ejemplo, Nials *et al.*, Dis. Model Mech. 1(4-5): 213-220, 2008.

(a) *Modelos de reto con alérgenos agudos*

10 Se conocen de la técnica varios modelos y puede utilizarse cualquiera de dichos modelos. Aunque pueden utilizarse diversos alérgicos para inducir condiciones de tipo asmático, el principio es consistente en todos los métodos. Brevemente, se inducen condiciones similares al asma mediante la administración sistémica múltiple del alérgeno (p.ej., ova, extractos de ácaros del polvo y extractos de cucarachas) en presencia de un adyuvante, tal como hidróxido de aluminio. Alternativamente, puede utilizarse un sistema sin adyuvantes, aunque habitualmente requiere un número 15 más alto de exposiciones para conseguir una sensibilización adecuada. Una vez inducido, los animales muestran muchas características clave del asma clínico, tales como: niveles elevados de IgE, inflamación de las vías respiratorias, hiperplasia de las células caliciformes, hipertrofia epitelial, hiperreactividad de las vías respiratorias (HVR) a estímulos específicos, y broncoconstricción de etapa temprana y tardía. De esta manera, puede evaluarse la 20 potencial eficacia de un compuesto mediante la determinación de si una o más de dichas características clínicas se revierte o se mitiga.

(b) *Modelos de reto con alérgenos crónicos*

25 Los modelos de alérgenos crónicos tienen el objetivo de reproducir más de las características del asma clínico, tales como el remodelado de las vías respiratorias y la HVR persistente, que los modelos de reto agudo. Aunque pueden utilizarse alérgenos similares a los utilizados en los modelos de reto con alérgeno agudo, en los modelos de reto con alérgeno crónico, los animales se someten a la exposición repetida de las vías respiratorias a niveles bajos de alérgeno durante un periodo de hasta 12 semanas. Una vez inducido, los animales muestran características clave del asma en el ser humano, tales como: sensibilización dependiente del alérgeno, una inflamación alérgica dependiente de Th2 30 caracterizada por el flujo de entrada eosinófilico en las mucosas de las vías respiratorias, HVR y remodelado de las vías respiratorias, tal como pone de manifiesto la hiperplasia de las células caliciformes, la hipertrofia epitelial, y la fibrosis subepitelial o peribronquiolar. De esta manera, puede evaluarse la potencial eficacia de un compuesto mediante la determinación de si una o más de dichas características clínicas se revierte o se mitiga.

35 Ejemplo 242: modelos de soriasis

La eficacia de un compuesto proporcionado en la presente memoria en el tratamiento, prevención y/o control de la soriasis puede evaluarse utilizando modelos animales convencionales, incluyendo los diversos modelos descritos en, por ejemplo, Boehncke *et al.*, Clinics in Dermatology, 25: 596-605, 2007.

40 A título de ejemplo, puede mencionarse el modelo de ratón basado en la transferencia adoptiva de células T CD4⁺CD45RB^{hi} descrito en Hong *et al.*, J Immunol., 162: 7480-7491, 1999. Brevemente, se alojaron ratones BALB/cBY hembra (donantes) y C.B.-17/Prkdc scid/scid (receptores) en un medio libre de patógenos específicos y se utilizaron entre las 6 y 8 semanas de edad. Las células T CD4⁺ se enriquecieron en esplenocitos de BALB/cBy utilizando un kit 45 de enriquecimiento de CD4 de ratón. A continuación, las células se marcaron con anticuerpos anti-CD4 conjugado con PE, anti-CD45RB conjugado con FITC y anti-CD25 conjugado con APC. Las células se separaron utilizando un separador celular. Se recolectaron las células CD4⁺CD45RB^{hi}CD25. Las células se resuspendieron en solución salina y se inyectaron 4x 10⁸ células/ratón i.p. en los ratones C.B.-17/Prkdc scid/scid. Los ratones recibieron dosis de LPS, 50 citoquinas o anticuerpos, según resultase necesario. Los ratones fueron monitorizados para signos externos de lesiones en la piel dos veces a la semana. Tras la terminación, se recolectaron oreja, piel del lomo, ganglios linfáticos y bazo para estudios *ex vivo* adicionales.

Ejemplo 243: modelos de escleroderma

55 La eficacia de un compuesto en el tratamiento del escleroderma puede someterse a ensayo utilizando modelos animales. Un modelo animal ejemplar es el modelo de ratón de escleroderma inducido por inyecciones locales repetidas de bleomicina ("BLM") descrito en, por ejemplo, Yamamoto *et al.*, J. Invest. Dermatol. 112: 456-462, 1999. Dicho modelo de ratón proporciona esclerosis dérmica que es estrechamente similar a la esclerosis sistémica, tanto histológica como bioquímicamente. Entre los cambios escleróticos observados en el modelo se incluían, aunque sin 60 limitación: haces de colágeno engrosados y homogéneos y infiltrados celulares; un incremento gradual del número de mastocitos; degranulación de los mastocitos; liberación elevada de histaminas; incremento de la hidroxiprolina en la piel; presencia de anticuerpo antinuclear en el suero, y una expresión fuerte de ARNm de factor β -2 de crecimiento transformante. Por lo tanto, la eficacia de un compuesto en el tratamiento del escleroderma puede evaluarse mediante la monitorización de la disminución de uno o más de dichos cambios.

65 Brevemente, pueden utilizarse los procedimientos ejemplares siguientes para generar el modelo de ratón para el

escleroderma. Se adquirieron ratones BALB/C y C3H hembra libres de patógenos específicos, de 6 semanas de edad, de aproximadamente 20 g de peso, y se mantuvieron con alimento y agua *ad libitum*. Se disolvió BLM en PBS a diferentes concentraciones y se esterilizó mediante filtración. Se inyectaron por vía subcutánea alícuotas de cada concentración de BLM o PBS en el dorso afeitado de los ratones diariamente durante 1 a 4 semanas con una aguja. Alternativamente, los ratones recibieron inyecciones en días alternos.

Los cambios histopatológicos y bioquímicos inducidos pueden evaluarse utilizando cualesquiera métodos utilizados habitualmente en la práctica del campo. Por ejemplo, pueden evaluarse los cambios histopatológicos utilizando una técnica estándar de peroxidasa de avidina-biotina con anticuerpo monoclonal anti-L3T4, anticuerpo monoclonal anti-Lyt2, anticuerpo de macrófago antiratón fijado a tejido pan., anticuerpo monoclonal antifactor de células madre, anticuerpo políclonal antifactor β de crecimiento transformante y anticuerpo antidecorina. La expresión de citoquinas de los infiltrados celulares puede evaluarse mediante la utilización de varios anticuerpos antitoquina. El nivel de hidroxiprolina puede evaluarse mediante hidrólisis de trozos de piel con ácido clorhídrico, la neutralización con hidróxido sódico y la evaluación colorimétrica de los hidrolatos a 560 nm con p-dimetilaminobenzaldehído. El colágeno resistente a pepsina puede evaluarse mediante tratamiento de la muestra de colágeno extraído de tejidos biopsiados y el análisis mediante electroforesis en gel de carga de poliacrilamida. Pueden identificarse mastocitos con azul de toluidina, y las células que contienen gránulos metacromáticos pueden contarse bajo alta magnificación de un microscopio óptico. Pueden evaluarse los niveles séricos de diversas citoquinas mediante ensayo de inmunosorción ligada a enzima y pueden evaluarse los niveles de ARNm de las citoquinas mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa. Los autoanticuerpos en suero pueden detectarse utilizando fibroblastos 3T3 como el sustrato para el cribado.

Ejemplo 244: modelos de miositis

La eficacia de un compuesto en el tratamiento de la miositis (p.ej., la dermatomiositis) puede someterse a ensayo utilizando modelos animales conocidos de la técnica. Un ejemplo es la dermatomiositis canina hereditaria descrita en Hargis *et al.*, AJP 120(2): 323-325, 1985. Otro ejemplo es el modelo de ratón inducida con miosina de conejo que se describe en Phyanagi *et al.*, Arthritis & Rheumatism, 60(10): 3118-3127, 2009.

Brevemente, se utilizaron ratones SJL/J macho de 5 semanas de edad. Se emulsionó miosina purificada de músculo esquelético de conejo (6,6 mg/ml) con una cantidad igual de adyuvante completo de Freund y 3,3 mg/ml de *Mycobacterium butyricum*. Los ratones se inmunizaron repetidamente con miosina de conejo emulsionada. Una vez se había inducido la miositis, la infiltración de células inflamatorias y las fibras musculares necróticas deberían resultar evidentes en el modelo. En los músculos de animales, las células T CD4 $^{+}$ están localizados principalmente en el perimisio y las células T CD8 $^{+}$ están localizados principalmente en el endomisio y circundan fibras musculares no necróticas. TNF α , IFN γ y perforina se encuentran reguladas positivamente y la molécula de adhesión intercelular 1 se encuentra incrementada en los músculos.

Con el fin de evaluar la eficacia de un compuesto, tras la administración del compuesto por la vía adecuada a una dosis especificada, los ratones se sacrifican y se recolectan los tejidos musculares. El tejido muscular se congela inmediatamente en isopentano enfriado, preenfriado en nitrógeno líquido, y se prepararon a continuación secciones de criostato. Las secciones se tiñeron con hematoxilina y eosina para el recuento del número de células infiltradas. Se prepararon tres secciones de cada ratón y se obtuvieron fotomicrografías. Para los ensayos de inmunohistoquímica, se secaron secciones criostáticas de músculo y se fijaron en acetona fría a -20°C. Los portaobjetos se rehidrataron en PBS y después se bloqueó la actividad endógena de peróxido mediante incubación en peróxido de hidrógeno al 1%. Las secciones se incubaron durante la noche con anticuerpo monoclonal anti-CD4 de ratón, anticuerpo monoclonal de rata anti-CD8 de ratón, anticuerpo monoclonal de rata anti-F4/80 de ratón o IgG de rata normal en diluyente de anticuerpo. Las muestras se lavaron con PBS y se incubaron con IgG de conejo antirata conjugado con biotina pretratado con suero de ratón normal al 5%. Tras el lavado con PBS, las muestras se incubaron con estreptavidina-peroxidasa de rábano picante. Tras el lavado con PBS, se utilizó diaminobencidina para la visualización.

Ejemplo 245: modelos del síndrome de Sjögren

La eficacia del compuesto en el tratamiento del Síndrome de Sjögren puede someterse a ensayo utilizando modelos animales conocidos de la técnica, por ejemplo, los descritos en Chiorini *et al.*, Journal of Autoimmunity 33: 190-196, 2009. Entre los ejemplos se incluye un modelo de ratón desarrollado espontáneamente en la primera generación filial de ratones NZB cruzado con ratones NZW (ver, p.ej., Jonsson *et al.*, Clin Immunol Immunopathol 42: 93-101, 1987; modelo de ratón inducido mediante la inyección i.p. de adyuvante incompleto de Freund (*id.*; Deshmukh *et al.*, J. Oral Pathol. Med. 38: 42-27, 2009); modelos de ratón NOD, en los que el fenotipo de Sjögren se desarrolla mediante genotipos específicos (ver, p.ej., Cha *et al.*, Arthritis Rheum. 46: 1390-1398, 2002; Kong *et al.*, Clin. Exp. Rheumatol. 16: 675-681, 1998; Podolin *et al.*, J. Exp. Med. 178: 793-803, 1993 y Rasooly *et al.*, Clin. Immunol. Immunopathol. 81: 287-292, 1996); modelo de ratón desarrollado en mutación Ipr espontánea; modelo de ratón desarrollado en ratones con inactivación de Id3 (ver, p.ej., Li *et al.*, Immunity 21: 551-560, 2004); modelo de ratón desarrollado en ratones con inactivación de PI3K (ver, p.ej., Oak *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 16882-16887, 2006); modelo de ratón desarrollado en ratones transgénicos sobreexpresantes de BAFF (ver, p.ej., Groom *et al.*, J. Clin. Invest. 109: 59-68, 2002); modelo de ratón inducido mediante inyección de antígeno Ro en ratones BALB/c (ver,

p.ej., Oh-Hora *et al.*, Nat. Immunol 9: 432-443, 2008); modelo de ratón inducido por inyección de anhidrasa carbónica II (ver, p.ej., Nishimori *et al.*, J. Immunol. 154: 4865-4873, 1995; modelo de ratón desarrollado en ratones transgénicos sobreexpresantes de IL-14 (ver, p.ej. Shen *et al.*, J. Immunol. 177: 5676-5686, 2006); y modelo de ratón desarrollado en ratones transgénicos expresantes de IL-12 (ver, p.ej., McGrath-Morrow *et al.*, Am. J. Physiol. Lung Cell MolPhysiol. 291: L837-846, 2006).

5 Ejemplo 246: modelos para la enfermedad mediada por complejo inmunitario

10 La reacción Arthus es una respuesta inmunitaria de tipo 3 a complejos inmunitarios y, de esta manera, puede ser un modelo de mecanismo que apoya la hipótesis terapéutica de enfermedades mediadas por complejo inmunitario, tal como artritis reumatoide, lupus y otras enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, pueden utilizarse ratones deficientes en PI3K γ y δ como modelos experimentales de la reacción Arthus y proporcionar una evaluación del potencial terapéutico de un compuesto para el tratamiento de enfermedades mediadas por complejo inmunitario. La reacción Arthus puede inducirse utilizando los procedimientos ejemplares siguientes, tal como se indica en Konrad *et al.*, Journal of Biological Chemistry (283(48): 33296-33303, 2008).

15 Se mantuvieron ratones deficientes en PI3K γ y PI3K δ bajo condiciones de barrera seca. Los ratones se anestesiaron con ketamina y xilazina y se canuló la tráquea. Se aplicó una cantidad apropiada de anticuerpo IgG anti-OVA purificado con proteína G y se administró por vía intravenosa una cantidad apropiada de antígeno OVA. Para los experimentos de bloqueo de PI3K, se administró wortmanina por vía intratraqueal junto con la aplicación de IgG anti-OVA. Los ratones se sacrificaron a las 2-4 horas tras iniciarse la inflamación y las evaluaciones de seguimiento deseadas pueden llevarse a cabo utilizando métodos conocidos de la técnica.

20 Ejemplo 247: ensayo de quinasa PI3 Promega™

25 Se utilizó el kit de ensayo ADP-Glo de Promega (nº de cat. V7002) para determinar los valores de IC₅₀ para las isoformas α , β , δ y γ de quinasas PI3 de clase I humanas (Millipore). Se incubaron muestras de quinasa (isoforma α o δ 20 nM, 40 nM isoforma β o γ) con compuesto durante 15 minutos a temperatura ambiente en tampón de reacción (HEPES 15 mM, pH 7,4, NaCl 20 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,02%, MgCl₂ 10 mM, globulinas y bovinas 0,2 mg/ml) seguido de la adición de mezcla de ATP/diC8-PtdInsP, proporcionando concentraciones finales de ATP 3 mM y diC₈-PtdInsP 500 μ M. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de la adición de 25 μ l de solución de parada. Tras una incubación de 40 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 50 μ l de mezcla de detección de Promega seguido de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, las placas se leyeron en un lector de placas Envision en modo de luminiscencia. Los datos se convirtieron en % de inhibición utilizando la ecuación a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left(\left[\frac{S - Pos}{Neg - Pos} \right] * 100 \right)$$

30 40 en la que S es la luminiscencia de la muestra; 'Pos' es un control positivo sin adición de PI3K; 'Neg' es el control negativo, sin compuesto añadido. A continuación, se representaron gráficamente los datos como % de inhibición vs. concentración del compuesto. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de 4 parámetros para determinar los valores de IC₅₀:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\max - \min}{1 - \left(\frac{IC_{50}^h}{[I]^h} \right)}$$

35 45 Determinados compuestos proporcionados en la presente memoria se sometieron a ensayo en un ensayo de quinasa PI3 Promega utilizando procedimientos tales como los indicados anteriormente para determinar los valores de IC₅₀ para las isoformas α , β , δ y/o γ . Los valores de IC₅₀ se resumen en la Tabla 2.

50 Ejemplo 248: ensayos celulares selectivos para isoforma

50 (a) *Ensayo selectivo de PI3K- δ*

55 La capacidad de un compuesto para inhibir selectivamente PI3K- δ puede evaluarse utilizando células RAJI, es decir, la línea de linfocitos B obtenidos de pacientes de linfoma. Brevemente, se estimularon las células RAJI sometidas a ayuno de suero, con anticuerpo anti-IgM humano, causando la señalización mediante los receptores de células B, tal como se indica en, por ejemplo, He *et al.*, Leukemia Research 33: 798-802, 2009). La señalización de receptores de células B resulta importante para la activación, diferenciación y supervivencia de células B y determinados cánceres derivados de células B. La reducción de fosfo-AKT es indicativa de compuestos que pueden inhibir la proliferación y función de las células B en determinadas enfermedades. Mediante la monitorización de la reducción de fosfo-AKT en

células RAJI estimuladas (utilizando, por ejemplo, anticuerpos fosfo-AKT), puede evaluarse la eficacia potencial de un compuesto de inhibir selectivamente PI3K δ .

5 Determinados compuestos proporcionados en la presente memoria se sometieron a ensayo en un modelo de células RAJI utilizando procedimientos indicados anteriormente. Los valores de IC₅₀ para fosfo-AKT se resumen en la Tabla 2.

(b) *Ensayo selectivo de PI3K- γ*

10 La capacidad de un compuesto de inhibir selectivamente PI3K- γ puede evaluarse utilizando macrófagos RAW264.7. Brevemente, se estimularon células RAW264.7 sometidas a ayuno de suero con un agonista C5a de GPCR conocido. Ver, p.ej., Camps *et al.*, *Nature Medicine* 11(9):936-943, 2005. Las células pueden tratarse con compuestos de ensayo antes, simultáneamente o después de la estimulación con C5a. Las células RAW 264.7 responden al fragmento componente del complemento C5a mediante activación del receptor de C5a y el receptor de C5a activa macrófagos e induce la migración celular. La capacidad de los compuestos de ensayo de inhibir la fosforilación de AKT mediada por C5a es indicativa de la inhibición selectiva de PI3K- γ . De esta manera, mediante la monitorización de la reducción de fosfo-AKT en células RAW 264.7 estimuladas (utilizando, por ejemplo, anticuerpos fosfo-AKT), puede evaluarse la eficacia potencial de un compuesto de inhibir selectivamente PI3K γ .

15

20 Determinados compuestos proporcionados en la presente memoria se sometieron a ensayo en un modelo de células RAW 264.7 utilizando procedimientos indicados anteriormente. Los valores de IC₅₀ para fosfo-AKT se resumen en la Tabla 2.

(c) *Ensayo selectivo de PI3K- α*

25 La capacidad de un compuesto para inhibir selectivamente PI3K- α puede evaluarse utilizando células SKOV-3, es decir, la línea celular de carcinoma ovárico humano. Brevemente, las células SKOV-3, en las que PI3K α mutante se encuentra constitutivamente activo, pueden tratarse con compuestos de ensayo. Por lo tanto, la capacidad de los compuestos de ensayo de inhibir la fosforilación de AKT en células SKOV-3 es indicativa de la inhibición selectiva de PI3K α . De esta manera, mediante monitorización de la reducción de fosfo-AKT en células SKOV-3 (utilizando, por ejemplo, anticuerpos fosfo-AKT), puede evaluarse la eficacia potencial de un compuesto de inhibir selectivamente P3K α .

30

(d) *Ensayo selectivo de PI3K- β*

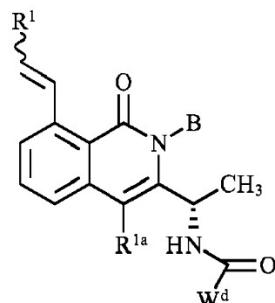
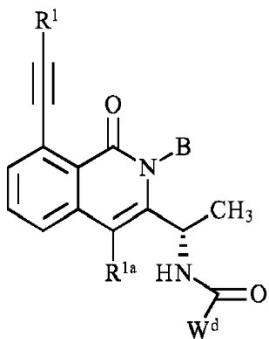
35 La capacidad de un compuesto para inhibir selectivamente PI3K- β puede evaluarse utilizando células 786-O, es decir, la línea celular de carcinoma renal humano. Brevemente, las células 786-O, en las que PI3K β se encuentra constitutivamente activo, pueden tratarse con compuestos de ensayo. Por lo tanto, la capacidad de los compuestos de ensayo de inhibir la fosforilación de AKT en células 786-O es indicativa de la inhibición selectiva de PI3K β . De esta manera, mediante monitorización de la reducción de fosfo-AKT en células 786-O (utilizando, por ejemplo, anticuerpos fosfo-AKT), puede evaluarse la eficacia potencial de un compuesto de inhibir selectivamente P3K β .

40

45 La presente invención no se encuentra limitada en alcance a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. En efecto, diversas modificaciones de la invención, además de las descritas, resultarán evidentes para el experto en la materia a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o fórmula (A):



Fórmula (A),

5 Fórmula (I) o

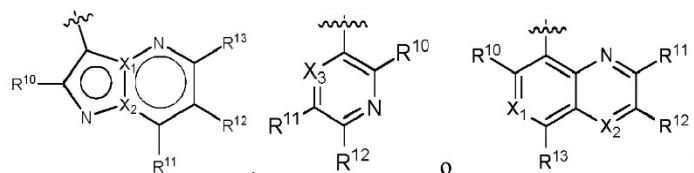
en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -COR², -COOR³ o -CONR⁴R⁵,

10 B es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -COR², -COOR³, -CONR⁴R⁵ o -Si(R⁶)₃,

15 en las que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

W^d es:



en la que:

20 X₁, X₂ y X₃ son, cada uno independientemente, C, CR¹³ o N; y

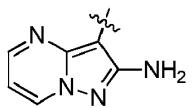
R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son, cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxcarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbonato o NR'R" en el que R' y R" junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman una fracción cíclica,

25 en la que R^{1a} es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo o CN;

en la que cada alquilo, alquenilo o alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más de entre halo, OH, alcoxi, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂, COH, CO(alquilo), COOH, COO(alquilo), CONH₂, CONH(alquilo), CON(alquilo)₂, S(O)(alquilo), S(O)₂(alquilo), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

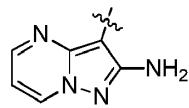
30 en la que cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más de entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, OH, alcoxi, oxo, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂, COH, CO(alquilo), COOH, COO(alquilo), CONH₂, CONH(alquilo), CON(alquilo)₂, S(O)(alquilo), o S(O)₂(alquilo);

35 en la que, en la fórmula (I), en el caso de que R^{1a} sea H, B es fenilo no sustituido y en el caso de que W^d sea:



entonces R¹ no es hidrógeno, metilo, (CH₂)NH₂ o (CH₂)₂NH₂,

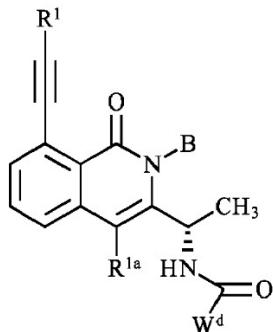
40 en la que, en la fórmula (A), en el caso de que R^{1a} sea H, B es fenilo no sustituido y en el caso de que W^d sea:



entonces R¹ no es fenilo,

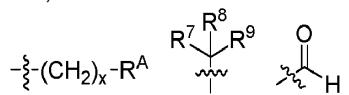
5 o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros de los mismos, o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 2. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I).

15 3. Compuesto o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es alquilo ramificado, arilo de 5 o 6 elementos, heteroarilo de 5 o 6 elementos, cicloalquilo de 5 o 6 elementos o heterocicloalquilo de 5 a 6 elementos,

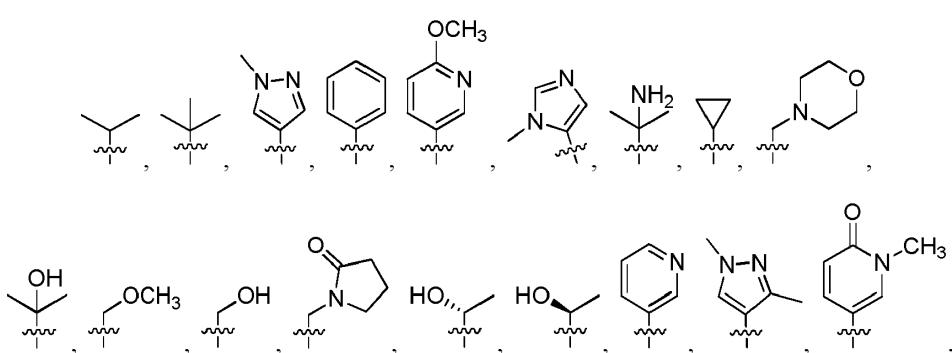


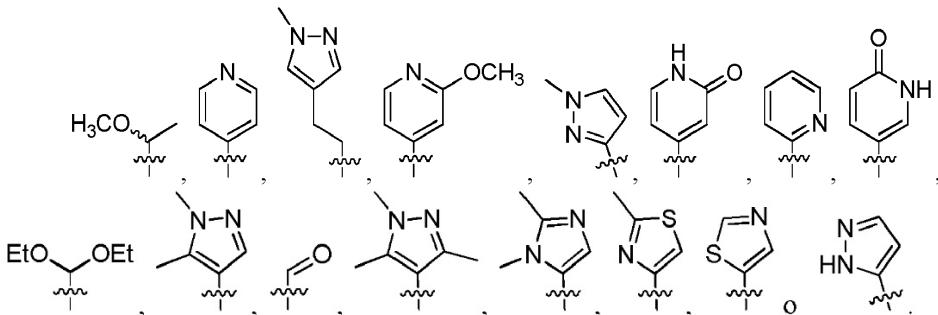
20 ciclopropilo o metilo,

en el que R^A es OH, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,
x es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

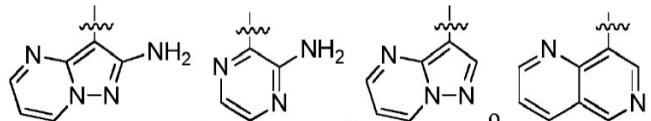
25 R⁷, R⁸ y R⁹ son, cada uno independientemente, hidrógeno, OH, alcoxi, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

4. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es metilo.

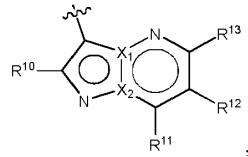




- 5 5. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es un heteroarilo de 5 a 10 elementos, preferentemente un heteroarilo de 6 elementos, más preferentemente piridinilo o pirimidinilo, o un heteroarilo de 5 elementos, preferentemente tiazolilo, pirazolilo o imidazolilo, en el que el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo.
- 10 6. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que B es arilo, heteroarilo, cicloalquilo; preferentemente cicloalquilo de 3 a 6 elementos, más
- 15 7. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 6, en el que B es fenilo no sustituido, o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 apariciones de R², en el que cada aparición de R² es independientemente halo o alquilo.
- 20 8. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que W^d es:

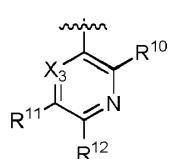


- 25 9. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:
- 30 W^d es:



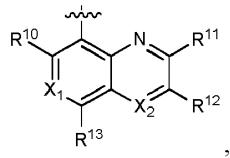
en el que uno de entre X₁ y X₂ es C y el otro es N, o

- 35 W^d es:



- 40 en el que X₃ es N o CR¹³, o

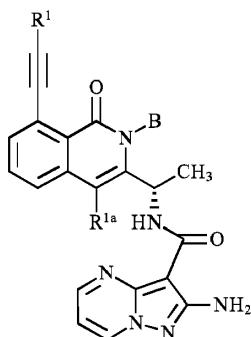
W^d es:



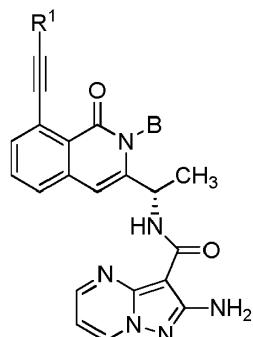
5 en el que uno de entre X₁ y X₂ es N y el otro es CR¹³.

10. 10. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^{1a} es H.

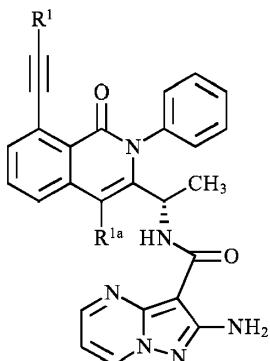
11. 11. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula II, III, V, VI, VIII, IX o XII:



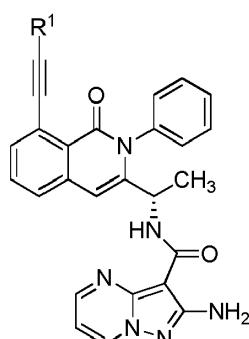
II,



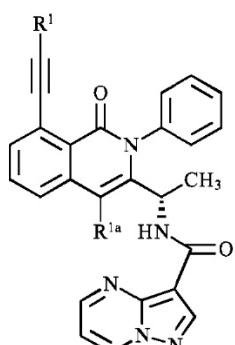
III,



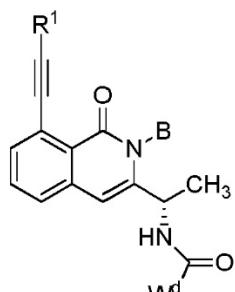
V,



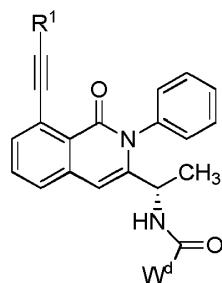
VI,



VIII,

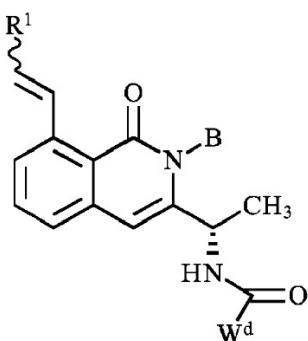


IX o



XII.

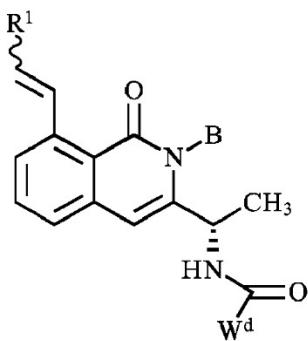
12. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (A):



Fórmula (A)

y R^1 es alquilo.

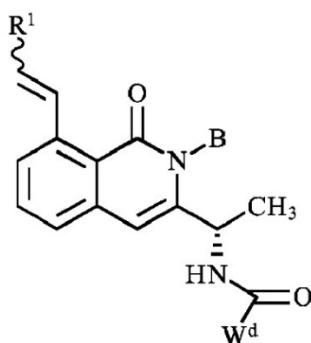
- 10 13. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (A):



Fórmula (A)

y R^1 es heteroarilo.

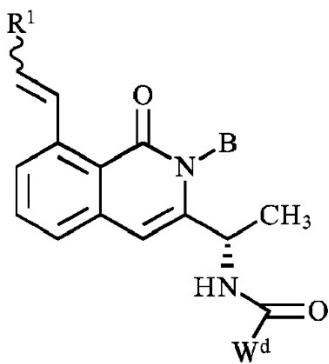
- 20 14. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (A):



Fórmula (A)

y B es fenilo.

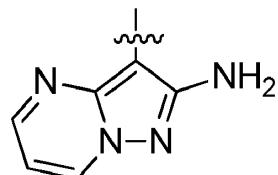
- 5 15. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros del mismo, o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, o cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (A):



Fórmula (A)

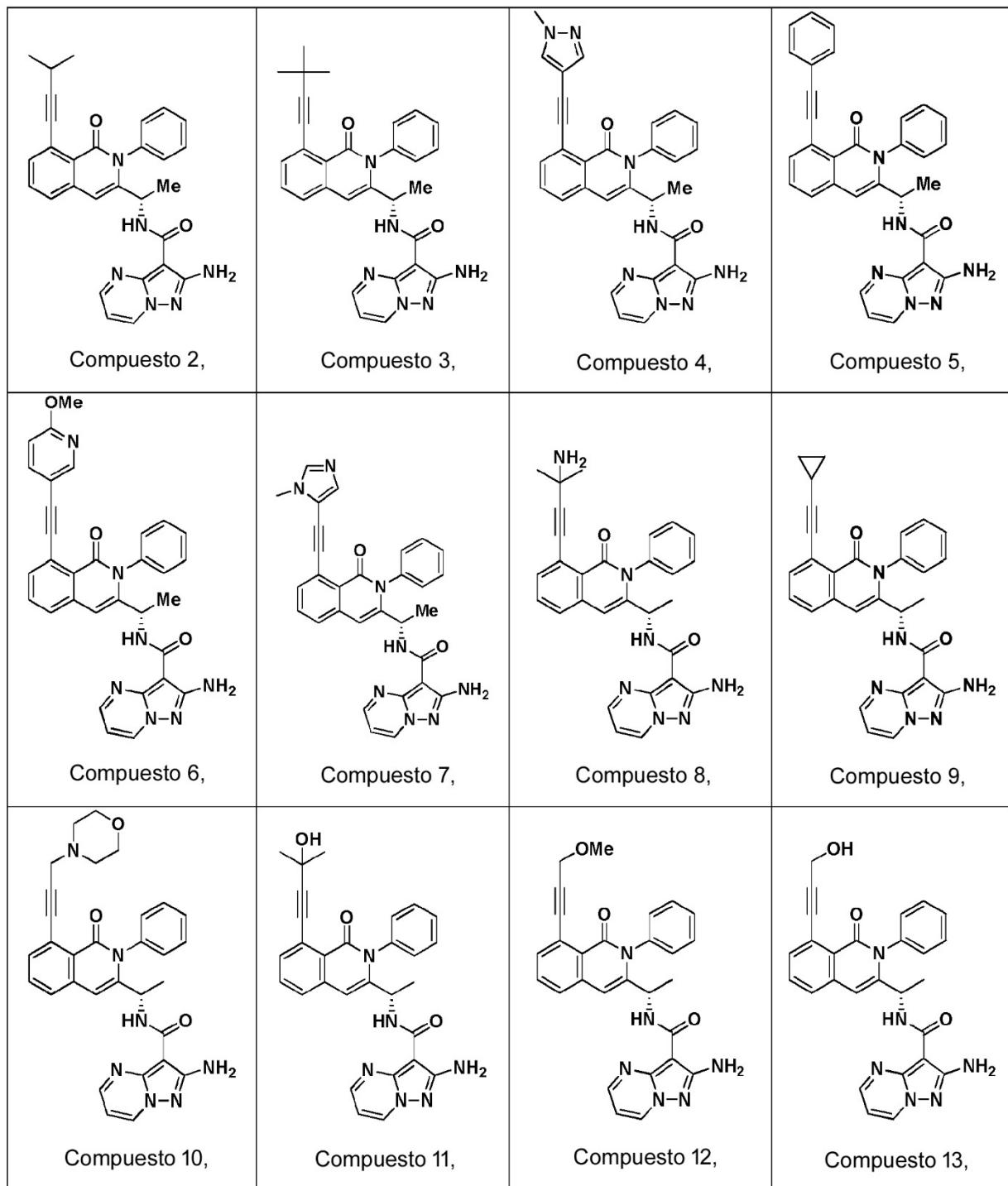
10

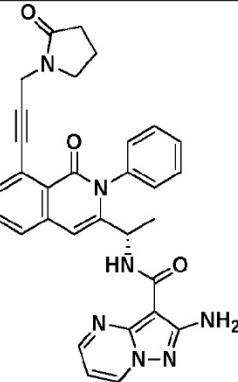
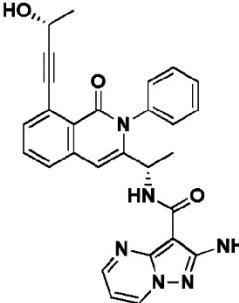
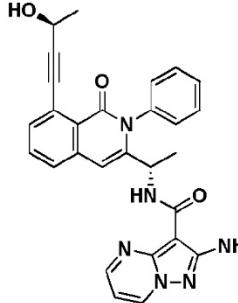
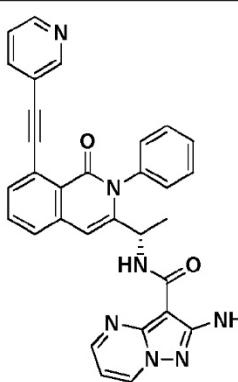
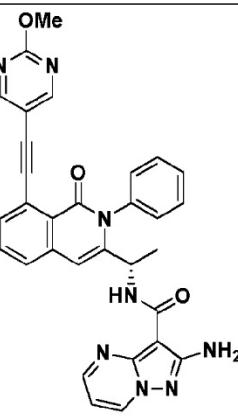
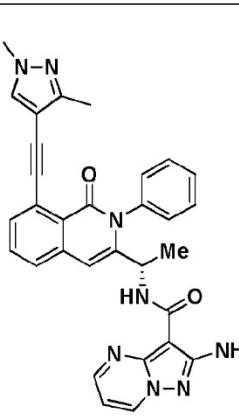
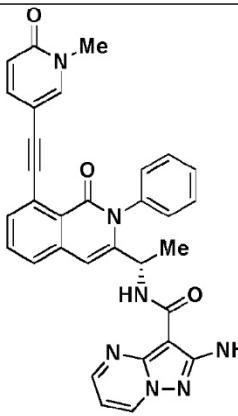
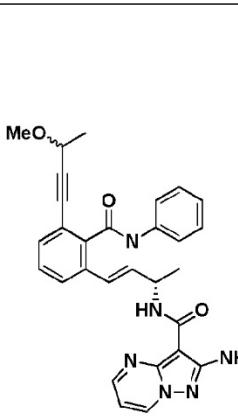
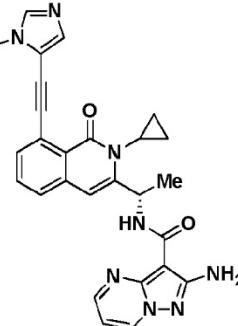
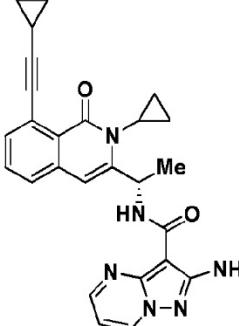
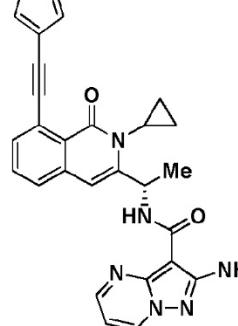
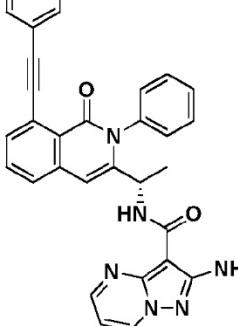
y Wd es:

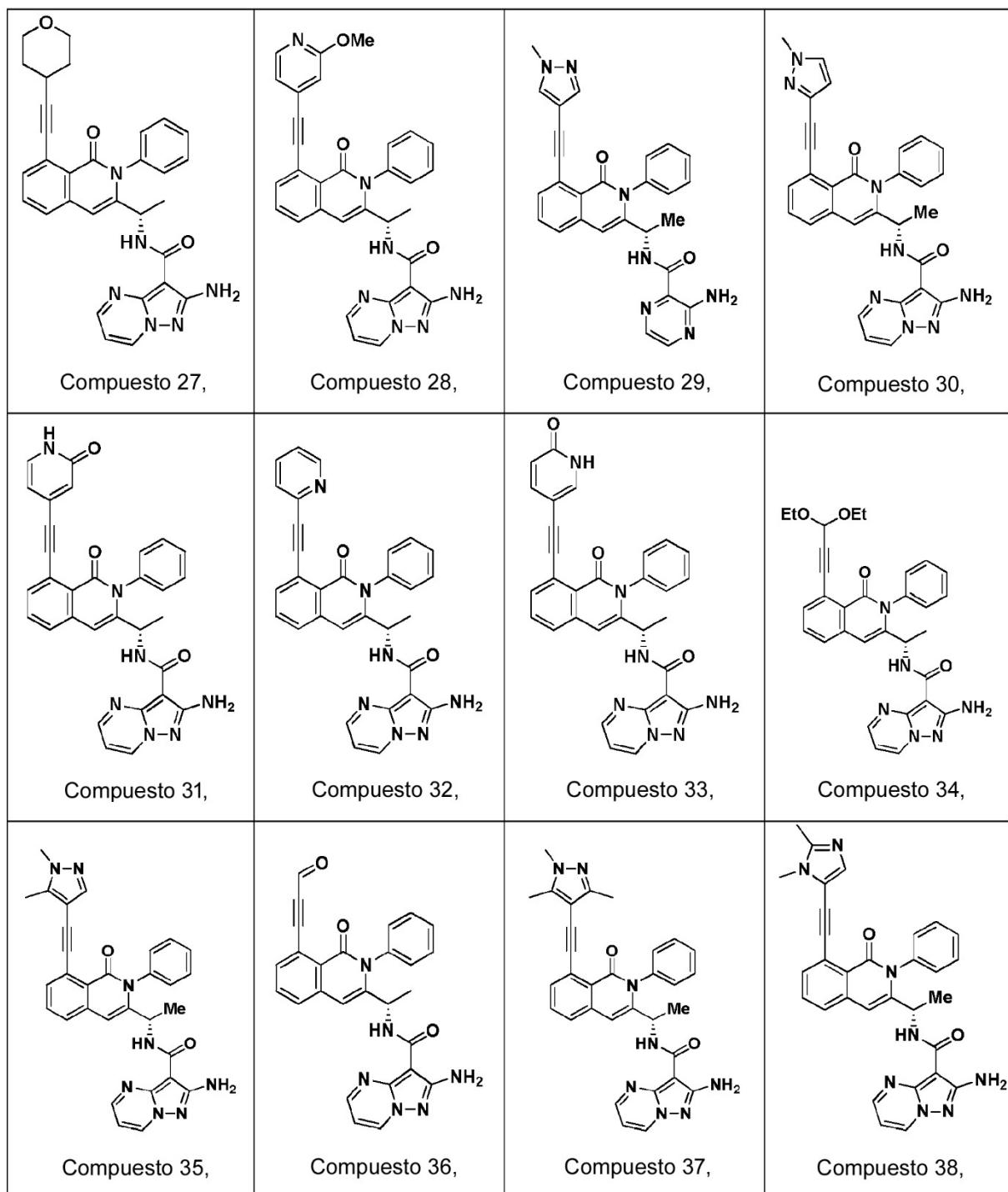


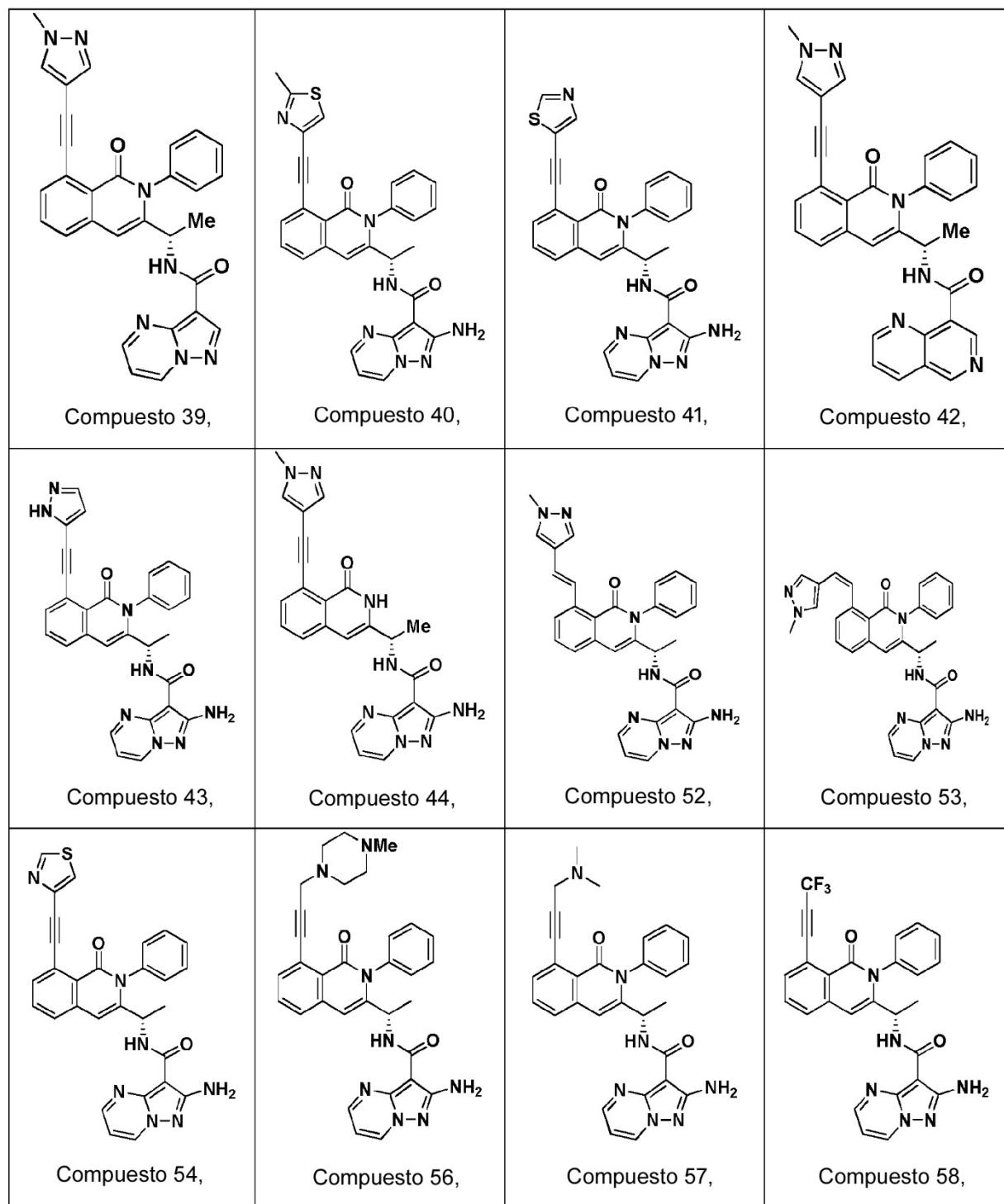
- 15 16. Compuesto, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros de los mismos, o forma farmacéuticamente aceptable de los mismos según la reivindicación 1, en el que el compuesto se encuentra en una configuración estereoquímica (S), preferentemente que presenta una pureza enantiomérica superior a 75%.

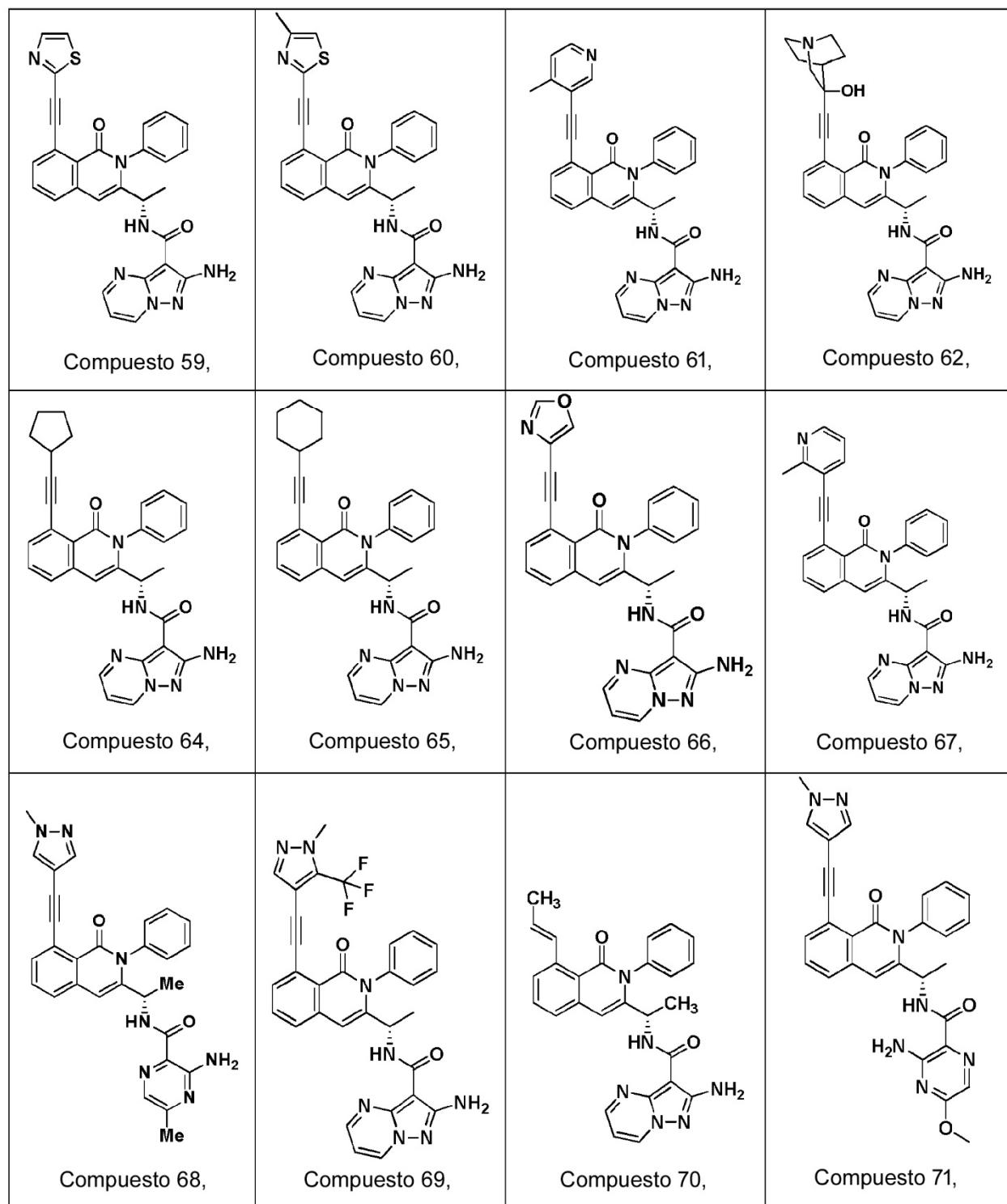
- 20 17. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

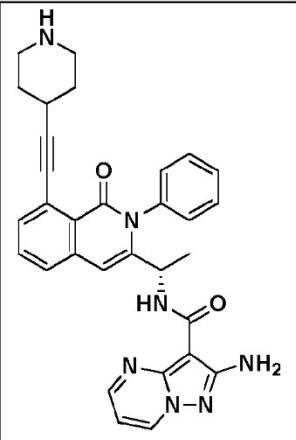
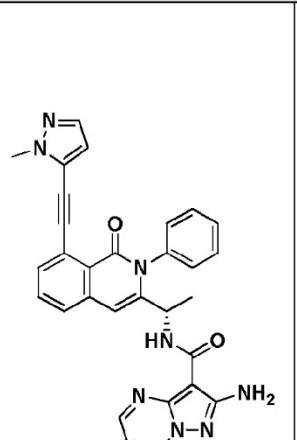
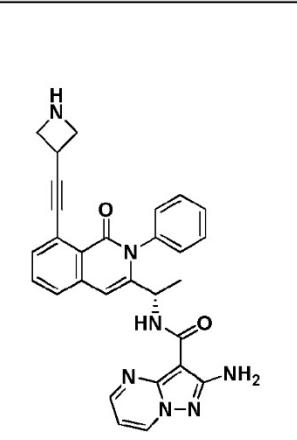
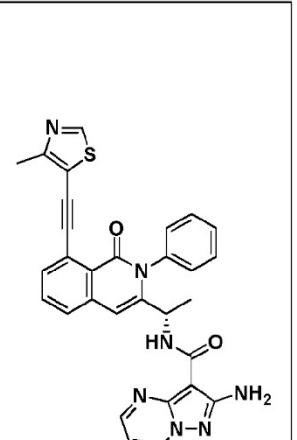
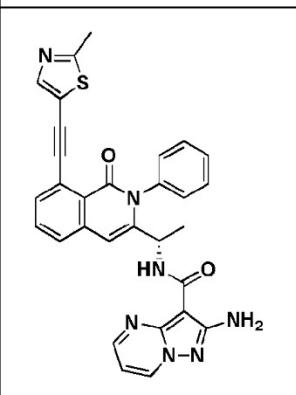
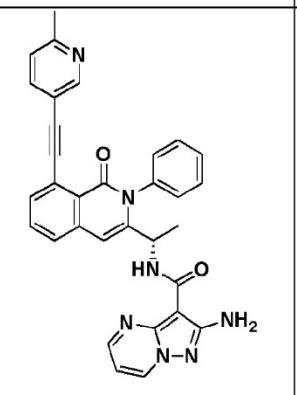
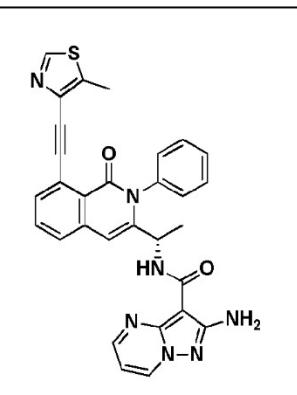
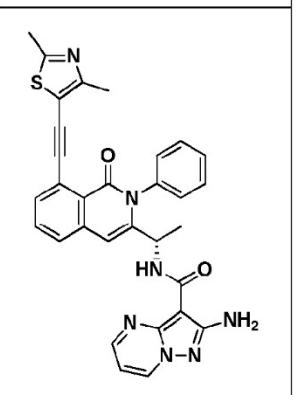
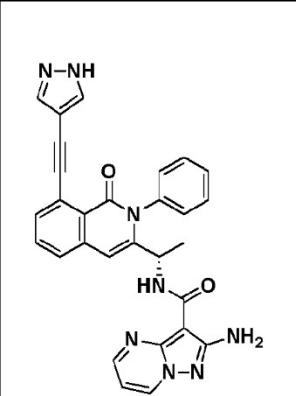
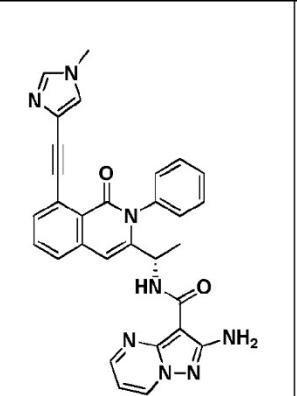
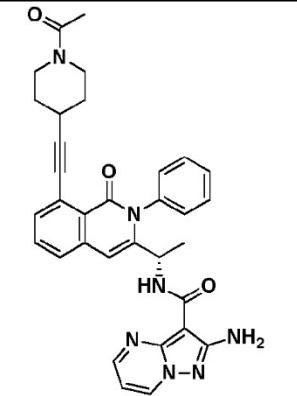
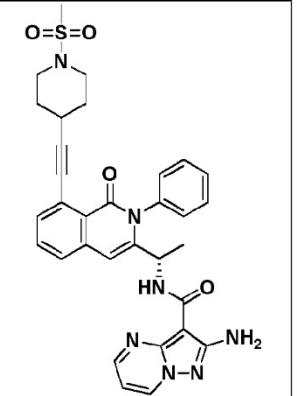


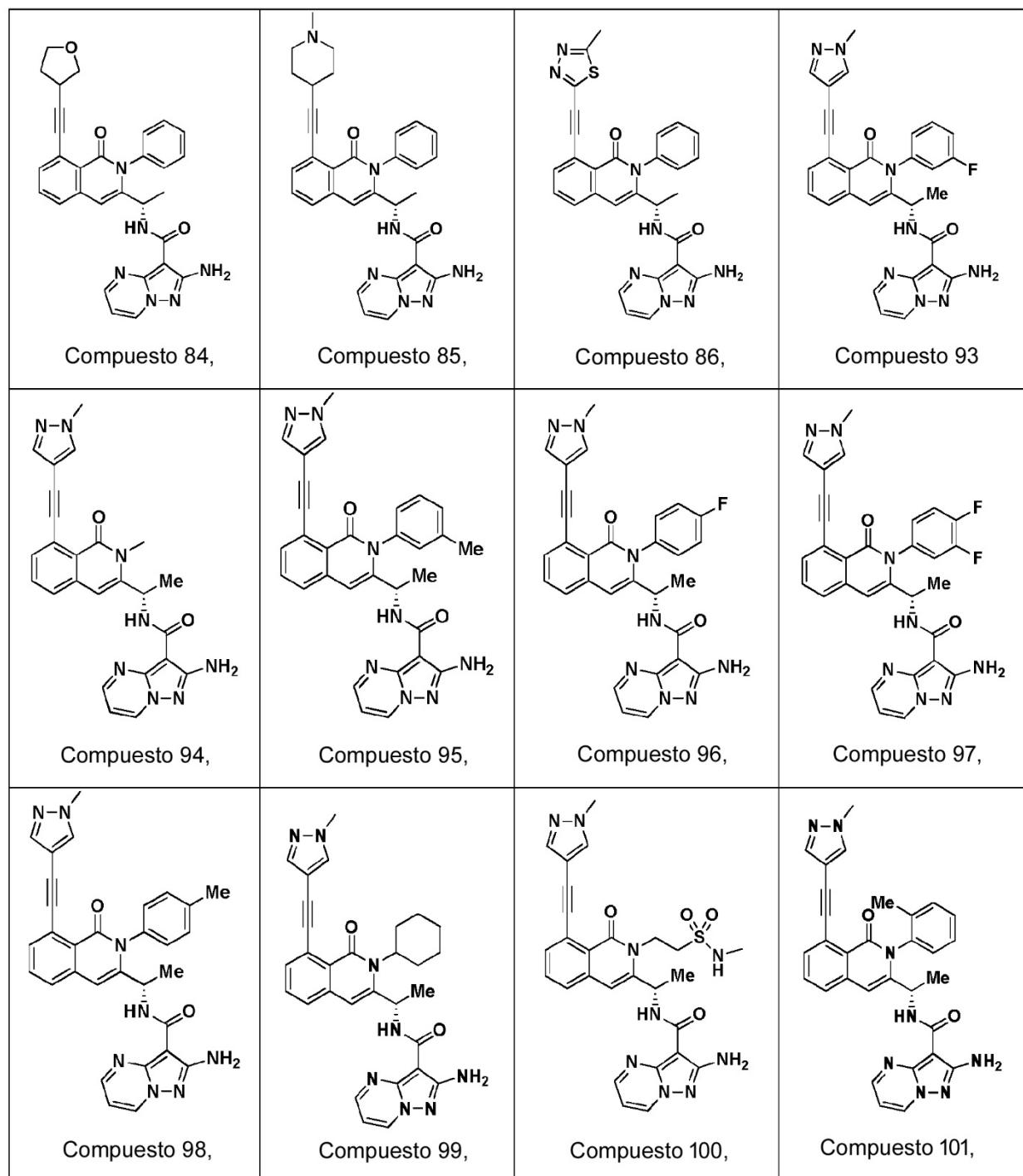
			
Compuesto 14,	Compuesto 15,	Compuesto 16,	Compuesto 17,
			
Compuesto 18,	Compuesto 19,	Compuesto 20,	Compuesto 22,
			
Compuesto 23,	Compuesto 24,	Compuesto 25,	Compuesto 26,

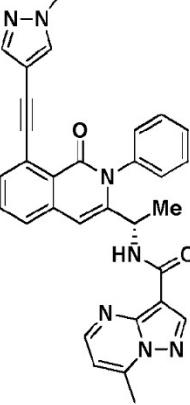
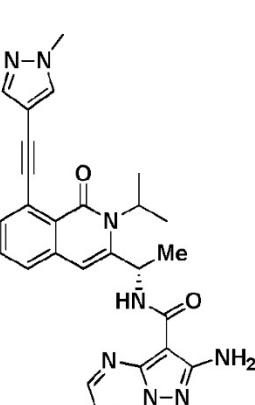
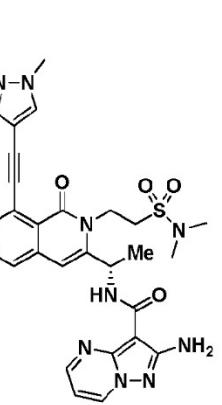
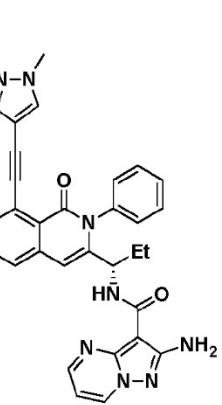
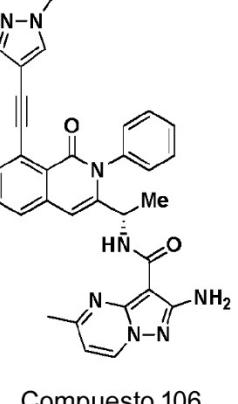
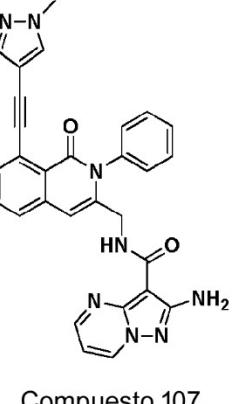
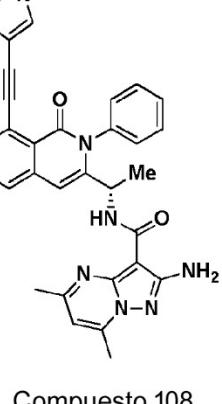
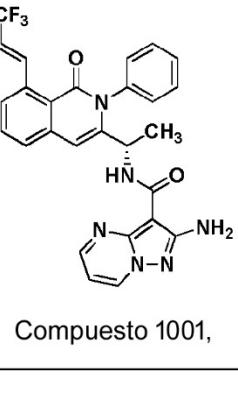
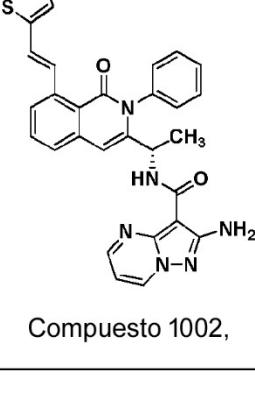
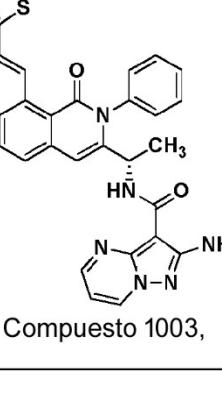
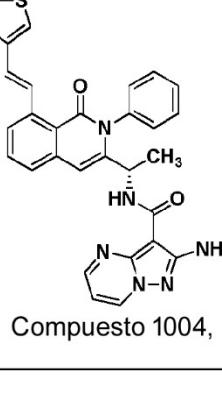


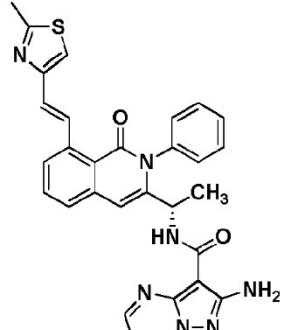
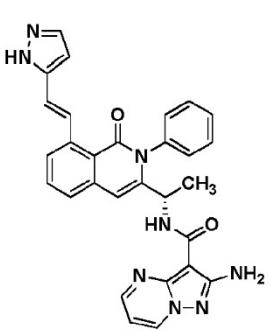
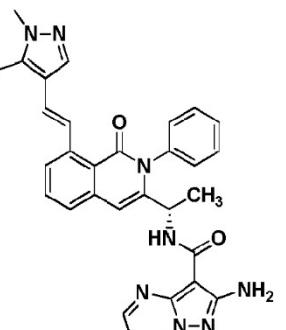
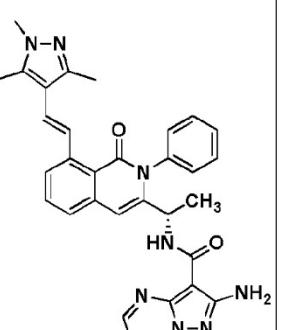
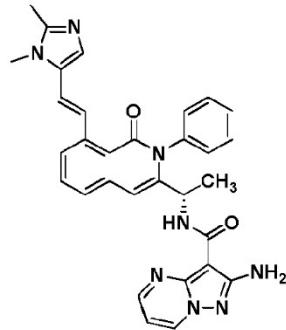
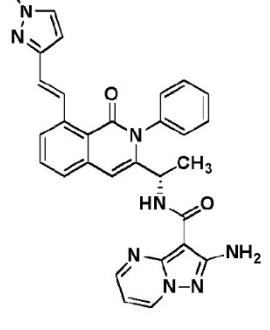
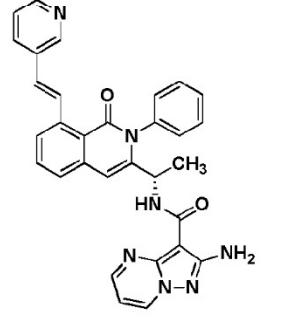
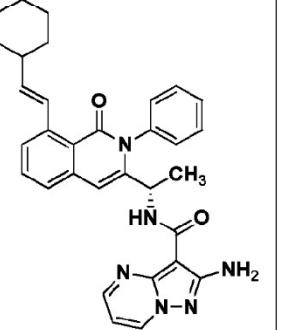
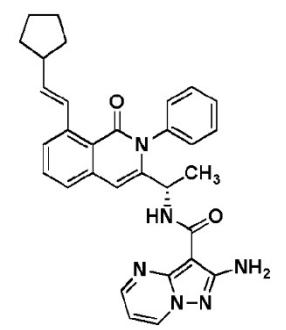
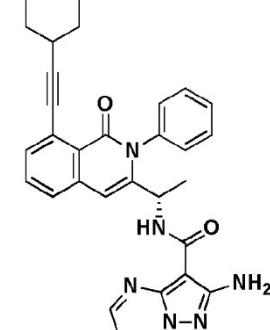
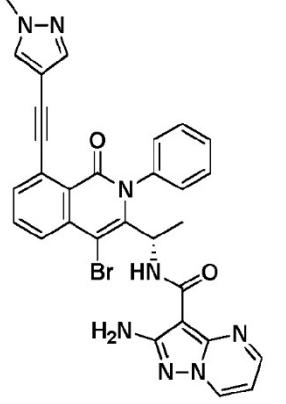
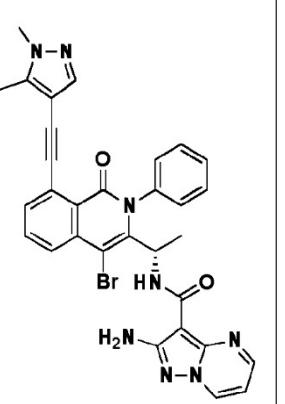


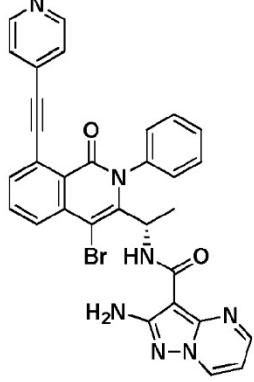
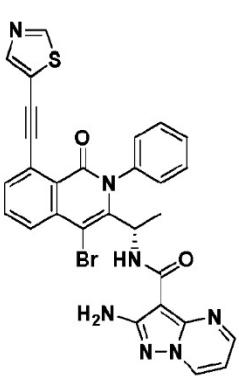
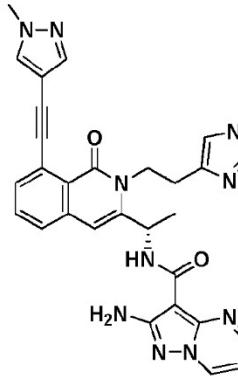
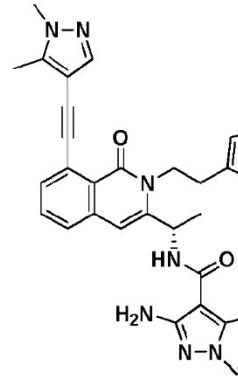
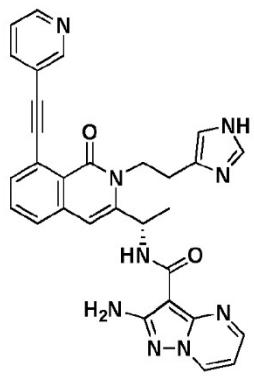
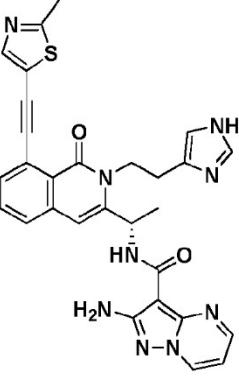
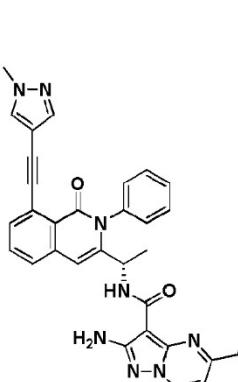
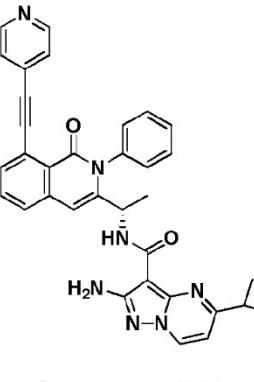
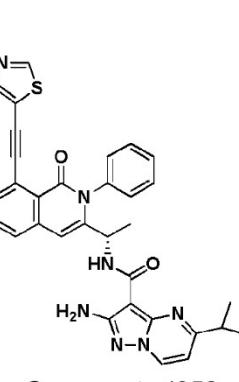
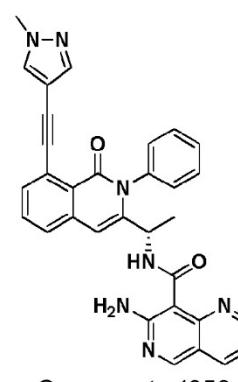
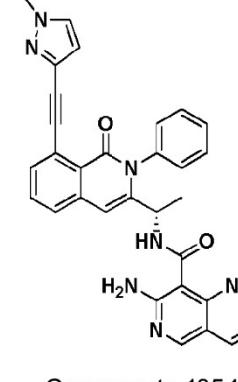


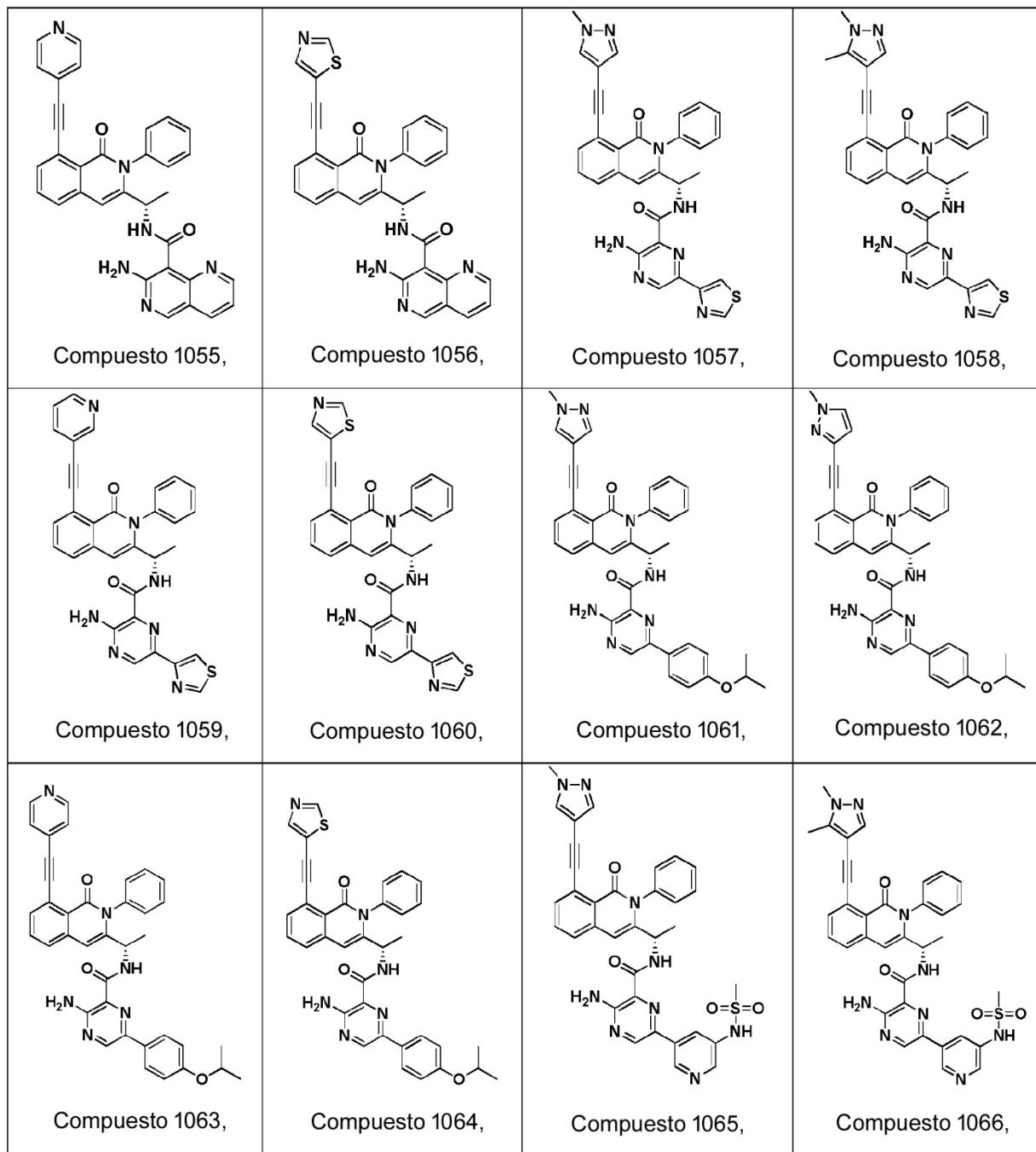
 <p>Compuesto 72,</p>	 <p>Compuesto 73,</p>	 <p>Compuesto 74,</p>	 <p>Compuesto 75,</p>
 <p>Compuesto 76,</p>	 <p>Compuesto 77,</p>	 <p>Compuesto 78,</p>	 <p>Compuesto 79,</p>
 <p>Compuesto 80,</p>	 <p>Compuesto 81,</p>	 <p>Compuesto 82,</p>	 <p>Compuesto 83,</p>

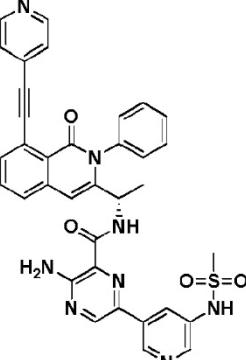
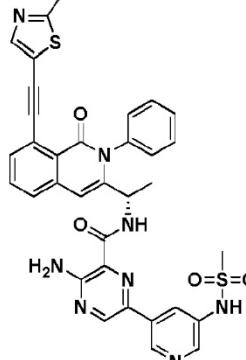
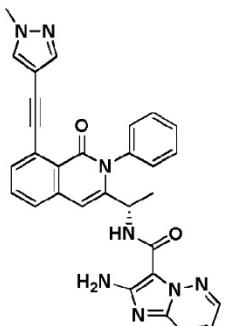
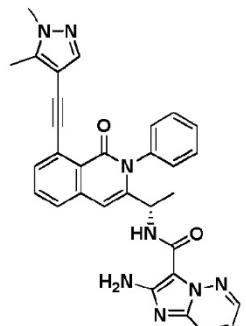
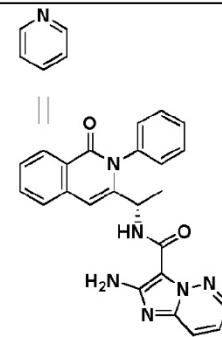
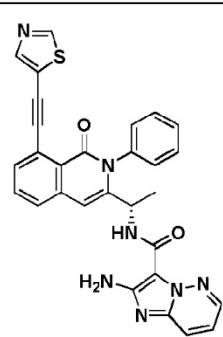
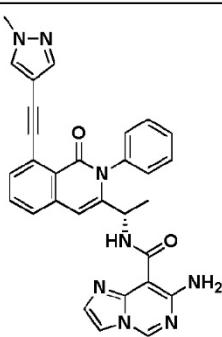
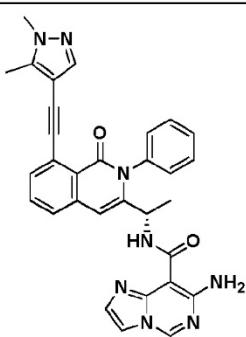
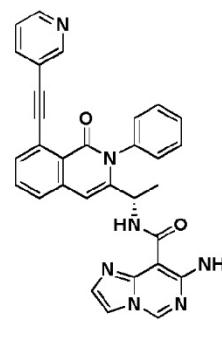
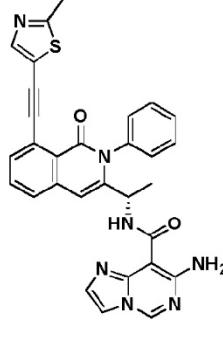
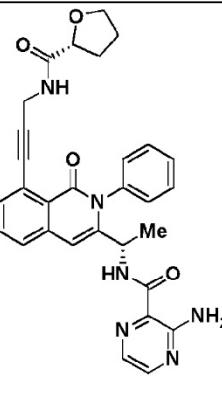
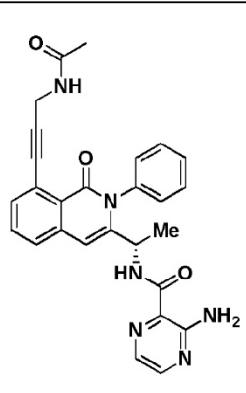
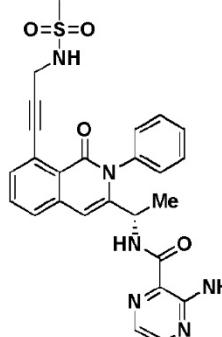
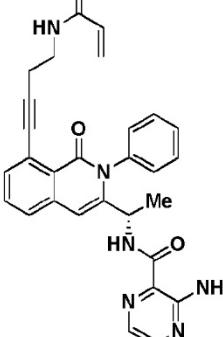
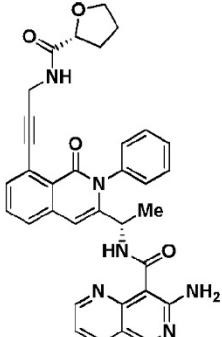
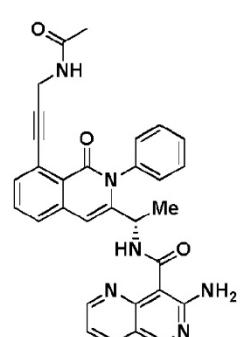


			
Compuesto 102,	Compuesto 103,	Compuesto 104,	Compuesto 105,
			
Compuesto 106,	Compuesto 107,	Compuesto 108,	
			
Compuesto 1001,	Compuesto 1002,	Compuesto 1003,	Compuesto 1004,

			
Compuesto 1005,	Compuesto 1006,	Compuesto 1007,	Compuesto 1008,
			
Compuesto 1009,	Compuesto 1010,	Compuesto 1011,	Compuesto 1012,
			
Compuesto 1013,	Compuesto 1014,	Compuesto 1041,	Compuesto 1042,

			
Compuesto 1043,	Compuesto 1044,	Compuesto 1045,	Compuesto 1046,
			
Compuesto 1047,	Compuesto 1048,	Compuesto 1049,	Compuesto 1050,
			
Compuesto 1051,	Compuesto 1052,	Compuesto 1053,	Compuesto 1054,

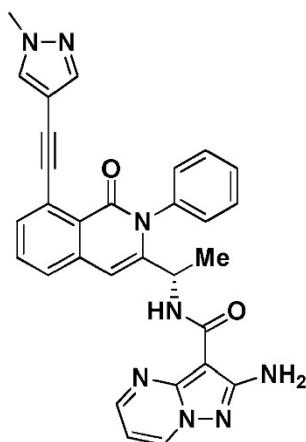


			
Compuesto 1067,	Compuesto 1068,	Compuesto 1069,	Compuesto 1070,
			
Compuesto 1071,	Compuesto 1072,	Compuesto 1073,	Compuesto 1074,
			
Compuesto 1075,	Compuesto 1076,	Compuesto 1077,	Compuesto 1078,
			
Compuesto 1079,	Compuesto 1080,	Compuesto 1081,	Compuesto 1082,

Compuesto 1079,	Compuesto 1080,	Compuesto 1081,	Compuesto 1082,
Compuesto 1083,	Compuesto 1084,	Compuesto 1085,	Compuesto 1086,
Compuesto 1087,	Compuesto 1088,	Compuesto 1089,	Compuesto 1090,
Compuesto 1091 o	Compuesto 1092,		

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

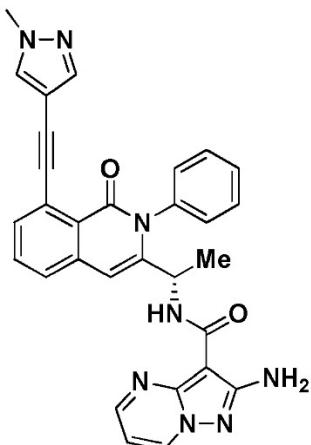
18. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



Compuesto 4,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

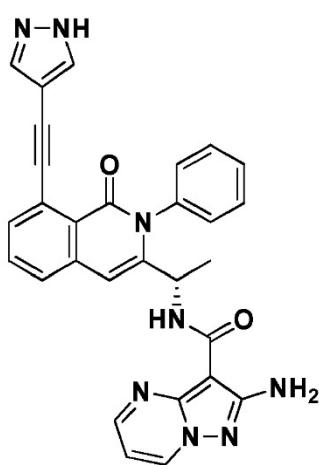
- 5 19. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



Compuesto 4,

20. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

10



Compuesto 80,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 22. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 18, y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 23. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un inhibidor de PI3K-delta, preferentemente un inhibidor selectivo de PI3K-delta, GS-1101 (Cal-101) o AMG319.
- 15 24. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización en el tratamiento del cáncer, particularmente un cáncer hemático, más particularmente leucemia o linfoma, o leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia de células pilosas (LCP), macroglobulinemia de Waldenström (MW), linfomas de células T periféricas (LCTP), leucemia/linfoma de células T adultas (LTA), linfoma de células T cutáneas (LCTC), leucemia linfocítica granular grande (LLG), leucemia mielocítica aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no de Hodgkin (LNH), linfoma folicular, linfoma de células B grandes difusas (LCBGD), linfoma de células del manto (LCM), mastocitosis, mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (SMD) o trastorno mieloproliferativo (TMP).
- 20 25. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización en el tratamiento de un tumor sólido.
- 25 26. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización en el tratamiento del cáncer, particularmente un cáncer de mama, un cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello o un cáncer neuroendocrino, un cáncer pancreático, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer testicular, un cáncer esofágico, un cáncer hepático, un cáncer gástrico, un cáncer de colon, un cáncer colorrectal, un cáncer ovárico, un cáncer cervical, un cáncer uterino, un cáncer endometrial, un cáncer de vejiga, un cáncer renal o un cáncer inducido por virus.
- 30 27. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización en el tratamiento de un cáncer ovárico.
- 35 28. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización en el tratamiento del cáncer, especialmente un meduloblastoma, un carcinoma de células basales, un glioma, un cáncer hepatocelular, un tumor estromal gastrointestinal (TEGI), un melanoma, un tumor neuroectodérmico primitivo (TNP), un sarcoma de tejido blando, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, un condrosarcoma, un osteosarcoma, un cordoma, un angiosarcoma, un endoteliosarcoma, un linfangiosarcoma, un linfangioendoteliosarcoma, un sinovioma, un mesotelioma, un leiomiosarcoma, un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, un carcinoma epitelial, un carcinoma de células escamosas, un adenocarcinoma, un carcinoma broncogénico, un carcinoma de células renales, un hepatoma maligno, un tumor carcinoide o glioblastoma.
- 40 29. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización en el tratamiento de un melanoma.
- 45 30. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización en el tratamiento de un carcinoma urotelial.
- 50 31. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización en el tratamiento de un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria.
- 55 32. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización en el tratamiento de un carcinoma de células renales.
- 60 33. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización en el tratamiento de un tumor sólido, especialmente melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de célula renales, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, glioblastoma, cáncer de glándula suprarrenal, mesotelioma, cáncer colorrectal, cáncer ovárico o cáncer endometrial.
- 65 34. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización con la reivindicación 33, en el que el tumor sólido es cáncer de pulmón, p.ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas.

35. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización con la reivindicación 33, en el que el tumor sólido es cáncer de cabeza y cuello, p.ej., carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.
- 5 36. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización con la reivindicación 33, en el que el tumor sólido es cáncer de mama.
- 10 37. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 36, en el que el cáncer es metastásico.
- 15 38. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 36, en el que el cáncer es recidivante o refractario a una terapia anterior.
- 20 39. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización en el tratamiento de un trastorno óseo, especialmente un trastorno óseo que resulta de la disrupción de una función de un osteoclasto.
- 25 40. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición farmacéutica según la reivindicación 21 o 22, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad respiratoria, particularmente una enfermedad respiratoria seleccionada de entre asma, fibrosis quística, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, bronquiectasia, síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la cavidad pleural e hipertensión pulmonar.
- 30 41. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmune, especialmente la artritis.
- 35 42. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición según la reivindicación 21 o 22 para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, en el que el compuesto, forma farmacéuticamente aceptable o composición está destinado a la administración en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg al día, de entre aproximadamente 1 mg y 50 mg al día, de entre aproximadamente 5 mg y 40 mg al día o de entre aproximadamente 10 mg y 30 mg al día.
- 40 43. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, en el que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está destinado a la administración en una cantidad de aproximadamente 5 mg a 40 mg al día.
- 45 44. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, en el que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está destinado a la administración en una cantidad de aproximadamente 10 mg a 30 mg al día.
- 50 45. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, en el que el compuesto, forma farmacéuticamente aceptable o composición está destinado a la administración en días alternos, una vez al día o dos veces al día.
- 55 46. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, en el que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está destinado a la administración una vez al día.
- 60 47. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 46, en el que el compuesto, forma farmacéuticamente aceptable o composición está destinado a la administración por vía oral o mediante inhalación.
- 65 48. Compuesto o forma farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición según la reivindicación 21 o 22, para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que el compuesto o composición está destinado a la administración en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos, preferentemente Norvir (ritonavir); un inhibidor de PI3K-delta, más preferentemente un inhibidor selectivo de PI3K delta, GS-1101 (Cal-101), o AMG319; o un inhibidor de mTOR; o un modulador coestimulador, un inmunoestimulador o un inhibidor de CXCL12/CXCR4; un inhibidor de

5 HDAC, un inhibidor del proteasoma, un anticuerpo de CD28, un anticuerpo de CD30 o un anticuerpo de CD40; GM-CSF; o gencitabina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, 5-FU o temozolomida; o una segunda terapia, preferentemente una terapia de radiación, un compuesto farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que se administra preferentemente después, concurrentemente o por sí sola después de interrumpir la terapia de radiación.

10 49. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 18, para la utilización con cualquiera de las reivindicaciones 24, 25, 28 o 33, en el que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está destinado a la administración con paclitaxel.