

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 939 815**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2016 PCT/GB2016/052575**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2017 WO17029517**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2016 E 16756763 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2023 EP 3337477**

(54) Título: **Composiciones que contienen inhibidores de fosfositida 3-quinasa y un segundo agente antiproliferativo**

(30) Prioridad:

19.08.2015 GB 201514760

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

27.04.2023

(73) Titular/es:

**CONVALIFE (SHANGHAI) CO. LIMITED (100.0%)
Building 26, 1000 Zhangheng Road Pudong New
District
Shanghai 201203, CN**

(72) Inventor/es:

**SHUTTLEWORTH, STEPHEN JOSEPH y
WHALE, ANDREW DAVID**

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 939 815 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

Composiciones que contienen inhibidores de fosfositida 3-quinasa y un segundo agente antiproliferativo

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con combinaciones novedosas que comprenden un compuesto que actúa como inhibidor de las enzimas fosfoinositido 3-quinasa de clase IA, PI3K-p110 δ y P13K-p110 β , en combinación con otros compuestos antitumorales específicos. Tales combinaciones son útiles en la terapia del cáncer.

10 Antecedentes de la invención

Las fosfoinositido 3-quinasas (PI3K) constituyen una familia de lípidos quinasas implicadas en la regulación de una red de vías de transducción de señales que controlan una serie de procesos celulares. Las PI3K se clasifican en tres 15 subfamilias distintas, denominadas clase I, II y III con base en sus especificidades de sustrato. Las PI3K de clase IA poseen una subunidad catalítica p110 α , p110 β o p110 δ complejada con una de las tres subunidades reguladoras, p85 α , p85 β o p55 δ . Las PI3K de clase IA son activadas por receptores de tirosina quinasas, receptores de antígenos, 20 receptores acoplados a proteína G (GPCR) y receptores de citoquinas. Las PI3K de clase IA generan principalmente fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), un segundo mensajero que activa el objetivo AKT corriente abajo. Las consecuencias de la activación biológica de AKT incluyen la progresión, proliferación, supervivencia y crecimiento de 25 las células tumorales, y existe evidencia significativa que sugiere que la vía PI3K/AKT está desregulada en muchos cánceres humanos. Además, la actividad de PI3K se ha relacionado con la endocrinología, las enfermedades cardiovasculares, los trastornos inmunitarios y la inflamación. Se ha establecido que PI3K-p110 δ juega un papel crítico en el reclutamiento y activación de células inmunitarias e inflamatorias. PI3K-p110 δ también está regulado positivamente en varios tumores humanos y desempeña un papel clave en la proliferación y supervivencia de las células tumorales.

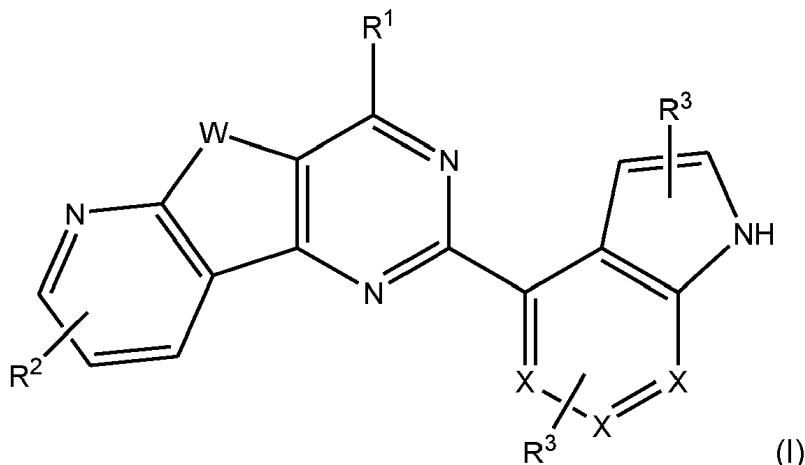
Los compuestos que son capaces de modular la actividad de p110 β y p110 δ tienen un potencial terapéutico importante en el cáncer y los trastornos inflamatorios e inmunológicos.

30 Resumen de la invención

La presente invención se relaciona en parte con combinaciones de ciertos compuestos PI3K y ciertos otros 35 compuestos antitumorales. Estas combinaciones pueden ser sinérgicas y por lo tanto pueden ofrecer mejoras con respecto a los componentes individuales. Por ejemplo, pueden permitir que se administre una dosis más baja. La presente invención se basa, al menos en parte, en los datos presentados en el presente documento.

Ciertos inhibidores de PI3K descritos en el presente documento también se divulan en los 40 documentos PCT/GB2015/050396 (que se publica el 20 de agosto de 2015 como el documento WO 2015/121657 A1). Pueden tener mayor actividad y/o biodisponibilidad sobre los inhibidores heterocíclicos tricíclicos de PI3K-p110 δ descritos en el documento WO 2011/021038.

La presente invención está dirigida en parte a una combinación de ciertos inhibidores de PI3K de fórmula (I) o una de 45 sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un segundo agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la vía de transducción de señales, inmunoterápicos tumorales, agentes que inhiben la familia de proteínas BCL2, agentes que inhiben Mcl-1, inhibidores de proteasoma, inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), inhibidores de aromatasa, abiraterona y ARN-509, en los que el presente inhibidor de PI3K está representado por la Fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

W es O, NH, N-(alquilo C₁-C₁₀) o S;

5 cada X se selecciona independientemente para cada ocurrencia de CH, CR³, o N;

R¹ es un heterociclo opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado de N u O;

R² es L-Y;

10 cada L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, alquílico C₁-C₁₀, alquenílico C₂-C₁₀ y alquinílico C₂-C₁₀;

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

15 cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, halógeno, fluoro alquilo C₁-C₁₀, alquilo O-C₁-C₁₀, alquilo-NH-C₁-C₁₀, alquilo SC₁-C₁₀, alquilo O-fluoro C₁-C₁₀, NH-acilo, alquilo NH-C(O)-NH-C₁-C₁₀, alquilo C(O)-NH-C₁-C₁₀, arilo o heteroarilo;

20 y en la combinación con al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la vía de transducción de señales, inmunoterapéuticos tumorales, agentes que inhiben la familia de proteínas BCL2, agentes que inhiben Mcl-1, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), inhibidores de la aromatasa, agentes citotóxicos convencionales o un agente misceláneo seleccionado de inhibidores de abiraterona, ARN-509 y MYC,

25 los inhibidores de la vía de transducción de señales se seleccionan de Ibrutinib, CC-292, CNX-774, CG11746, LFM-A13, RN486, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannol, PRT062607, BMX-IN-1, Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016, Trastuzumab, Cetixumab, Panitumumab,

30 Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932, Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM306416, Golvatinib, ZM323881, Semaxanib, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, Regorafenib, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074, CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib,

35 Tyrphostin, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU-68, Cabozantinib, PD153035, Bevacizumab, Ranibizumab, LY2584702, BID1870, PF-4708671, AT7867, AT13148, Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotorolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121, AZD2014, INK128, Voxtalisib, Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712,

40 SB590885, GW5074, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetinib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-733, PD318088, Redametinib, Imatinib, Dasatinib, Saracatinib,Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn, SCH772984, XMD8-92, FR- 180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinib, Go6976, AG-490,

45 Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154, y Gandotinib; los inmunoterapéuticos tumorales se seleccionan de NLG919, INCB024360, Indoximod, Lenalidomide, Pomalidomide, Thalidomide, Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A e Ipilimumab;

50 45 los agentes que inhiben la familia de proteínas BCL2 se seleccionan de ABT-737, ABT-263, Obatoclax, Venetoclax, Sabutoclax, AT101, HA14-1 y BAM7;

los agentes inhibidores de Mcl-1 son UMI-77;

los inhibidores del proteasoma se seleccionan de Carfilzomib, Bortezomib, MG-132, MLN9708, Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770 y Celastrol;

55 50 los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) se seleccionan de Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Inipararib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328, y A-966492; y los inhibidores de la aromatasa se seleccionan de Letrozol y Anastrazol.

Descripción de las realizaciones preferidas

55 Definiciones

Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo alquilo C₁-C₁₀, que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es una fracción alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, es una fracción de alquilo C₁-C₄. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo y t-butilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propileno.

60 Como se usa en el presente documento, "alquenilo" significa un grupo alquenilo C₂-C₁₀. Preferiblemente, es un grupo alquenilo C₂-C₆. Más preferiblemente, es un grupo alquenilo C₂-C₄. Los radicales alquenilo pueden ser mono o disaturados, más preferiblemente monosaturados. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo y 1-buteno. Puede ser divalente, por ejemplo, propenileno.

Como se usa en el presente documento, "alquinilo" es un grupo alquinilo C₂-C₁₀ que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es una fracción o grupo alquinilo C₂-C₄. Puede ser divalente.

Cada uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀ pueden estar opcionalmente sustituidos entre sí, es decir, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con alquenilo C₂-C₁₀. También pueden estar opcionalmente sustituidos con arilo, cicloalquilo (preferiblemente C₃-C₁₀), arilo o heteroarilo. También pueden estar sustituidos con halógeno (por ejemplo, F, Cl), NH₂, NO₂ o hidroxilo. Preferiblemente, pueden estar sustituidos con hasta 10 átomos de halógeno o más preferiblemente hasta 5 halógenos. Por ejemplo, pueden estar sustituidos por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno. Preferiblemente, el halógeno es flúor. Por ejemplo, pueden estar sustituidos con CF₃, CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CHF₂ o CF₂CF₃.

Como se usa en el presente documento, el término "fluoro alquilo C₁-C₁₀" significa un alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más átomos de flúor. Preferiblemente, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de flúor. Ejemplos de "fluoro alquilo C₁-C₁₀" son CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂ o CF₂CF₃.

Como se usa en el presente documento, "arilo" significa un radical aromático monovalente o divalente (según corresponda) monocíclico, bicíclico o tricíclico, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados preferiblemente del grupo de alquilo C₁-C₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquil C₁-C₃ amino, bis alquil C₁-C₃ amino, acil C₁-C₃ amino, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis(alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C₁-C₃ carbonilo, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquil C₁-C₃ sulfonilo, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃-aminosulfonilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente o divalente (según corresponda) que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, estando dicho radical opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados preferentemente del grupo de alquilo C₁-C₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquil C₁-C₃ amino, bis alquil C₁-C₃ amino, acil C₁-C₃ amino, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis(alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C₁-C₃ carbonilo, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquil C₁-C₃ sulfonilo, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃-aminosulfonilo.

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

El anillo heterocíclico puede ser mono- o di-insaturado. El radical puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquil C₁-C₃ amino, bis alquil C₁-C₃ amino, acil C₁-C₃ amino, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis(alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo (por ejemplo F), nitro, ciano, carboxi, C₁-C₃-haloalquilo (por ejemplo, CF₃), alcoxi C₁-C₃ carbonilo, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, alquilsulfonilo, -SO₃H, alquil C₁-C₃, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃ aminosulfonilo.

En resumen, cada uno de los grupos definidos anteriormente, es decir, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo, puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados preferentemente del grupo de alquilo C₁-C₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquil C₁-C₃ amino, bis alquil C₁-C₃ amino, acil C₁-C₃ amino, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis(alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, acilo, halo (por ejemplo flúor), nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C₁-C₃ carbonilo, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, alquilsulfonilo, -SO₃H, alquil C₁-C₃ sulfonilo, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃-aminosulfonilo.

Cabe señalar que alquilo-NH-C₁-C₁₀, NH-acilo, alquilo NH-C(O)-NH-C₁-C₁₀ y alquilo C(O)-NH-C₁-C₁₀ también se puede escribir como alquilo-NC₁-C₁₀, N-acilo, alquilo NC(O)-NC₁-C₁₀ y alquilo C(O)-NC₁-C₁₀

Como se usa en el presente documento, los grupos anteriores pueden ir seguidos del sufijo-eno. Esto significa que el grupo es divalente, es decir, un grupo enlazador.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "fusionado" adopte su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Los sistemas fusionados, por ejemplo, los sistemas bicíclicos fusionados, son aquellos en los que dos anillos comparten dos y sólo dos átomos.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "puenteado" adopte su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Los compuestos con puente son compuestos que contienen anillos entrelazados. De acuerdo con la invención, los átomos del grupo no aromático con puente que forman la cabeza de puente son un átomo de carbono terciario (cuando el átomo restante es hidrógeno) o un átomo de carbono cuaternario (cuando el átomo restante no es hidrógeno). Se puede considerar que el puente es una cadena de átomos (por ejemplo, alquilo) o un solo átomo (por ejemplo, O, S, N, C) que conecta dos cabezas de puente.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "espirocíclico" adopte su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Por ejemplo, un compuesto espirocíclico es una bicicleta cuyos anillos están unidos a través de un solo átomo (conocido como espiroátomo). Los anillos pueden ser de diferente tamaño o

- 15 pueden ser del mismo tamaño. Preferentemente, de acuerdo con la invención, los dos anillos unidos por un mismo átomo son heterociclos no aromáticos, preferentemente heterocicloalquilos. Por ejemplo, el grupo no aromático espirocíclico de Fórmula I puede ser un bicielo en el que ambos anillos son heterocicloalquilo y están unidos a través del mismo átomo, preferiblemente un átomo de carbono.

- 20 Los compuestos a los que se refiere la invención que pueden existir en una o más formas estereoisómeras, debido a la presencia de átomos asimétricos o restricciones rotacionales, pueden existir como una serie de estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral o como atropisómeros con R o S estereoquímica en cada eje quiral. La invención incluye todos estos enantiómeros y diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

- 25 Grupos preferidos de la invención - compuestos de fórmula (I)

Preferiblemente, un compuesto de la invención es como se define en la reivindicación 1. Además, en el presente documento se divulga un compuesto en el que al menos un R³ es NH₂.

- 30 Preferiblemente, R¹ está representado por cualquiera de las siguientes estructuras:



Más preferiblemente, R¹ es morfolina.

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

Preferiblemente X es CH.

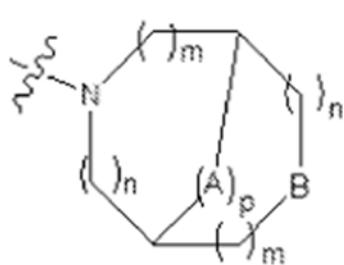
- 40 Preferiblemente R³ es H, alquilo C₁-C₁₀, halógeno o fluoro alquilo C₁-C₁₀. Más preferiblemente R³ es h
Preferiblemente, el sistema de 6,5 anillos en la Fórmula I es un indol. En otras palabras, R.³ es hidrógeno y X es CH.

- 45 R² puede estar unido a cualquier átomo adecuado en el grupo arilo, como se representa en la fórmula I general. Sin embargo, se prefiere que R² está unido a la posición meta del anillo de piridina. Por ejemplo, si el átomo de nitrógeno de la piridina está etiquetado como el átomo número 1, entonces R² se adjunta en la posición 3.

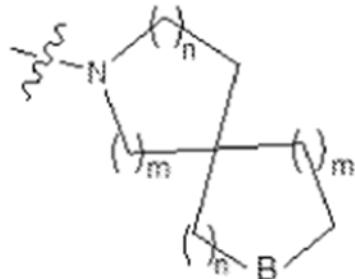
R² es LY. Preferiblemente, L es alquíleno C₁-C₁₀, preferiblemente metileno.

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

Preferiblemente, Y contiene uno o dos heteroátomos, preferiblemente dos heteroátomos. Más preferiblemente, al menos uno de los heteroátomos es nitrógeno e Y está unido a L a través del átomo de nitrógeno, como se muestra en los grupos Y preferibles a continuación:



Fórmula A



Fórmula B

o en las que:

- 5 A se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR⁴, alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂-C₃ y alquinileno C₂-C₃ ;
B se selecciona del grupo que consiste en NR⁴, O y CH₂; en la que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀ y halofluoroalquilo C₁-C₃ ;
10 p se selecciona de 0, 1 o 2; cada m se selecciona independientemente de 0, 1 o 2; y cada n se selecciona independientemente de 1, 2 o 3.

Preferiblemente, A es O o C₁-C₃ alquíleno, más preferiblemente metileno.

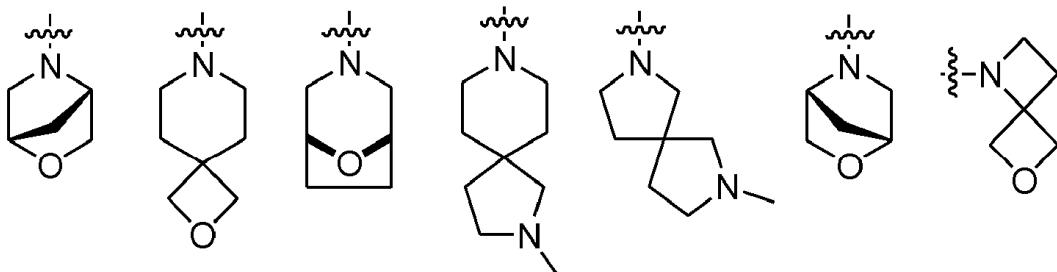
- 15 Preferiblemente, B es O o CH₂, más preferiblemente O.

Cuando R⁴ está presente, es preferiblemente H, alquilo C₁-C₃ o halofluoroalquilo C₁-C₃ . Más preferiblemente, R⁴ es h

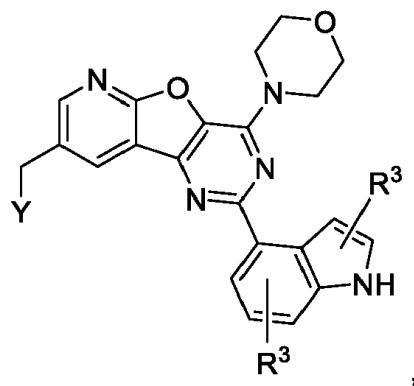
- 20 Preferiblemente, cada m y n se selecciona para formar grupos heterocicloalquilo que contienen nitrógeno de 5, 6 o 7 miembros. Preferiblemente, p es 1. En particular, cuando A es O, S o NR⁴, p es 1.

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

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

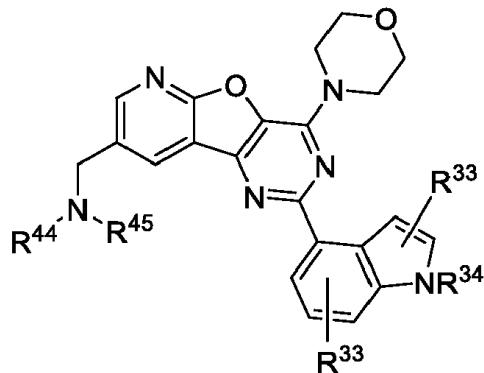


En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos representados por:



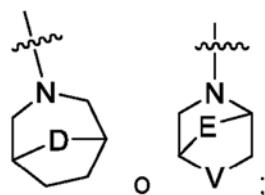
donde Y y R³ se definen arriba.

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



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

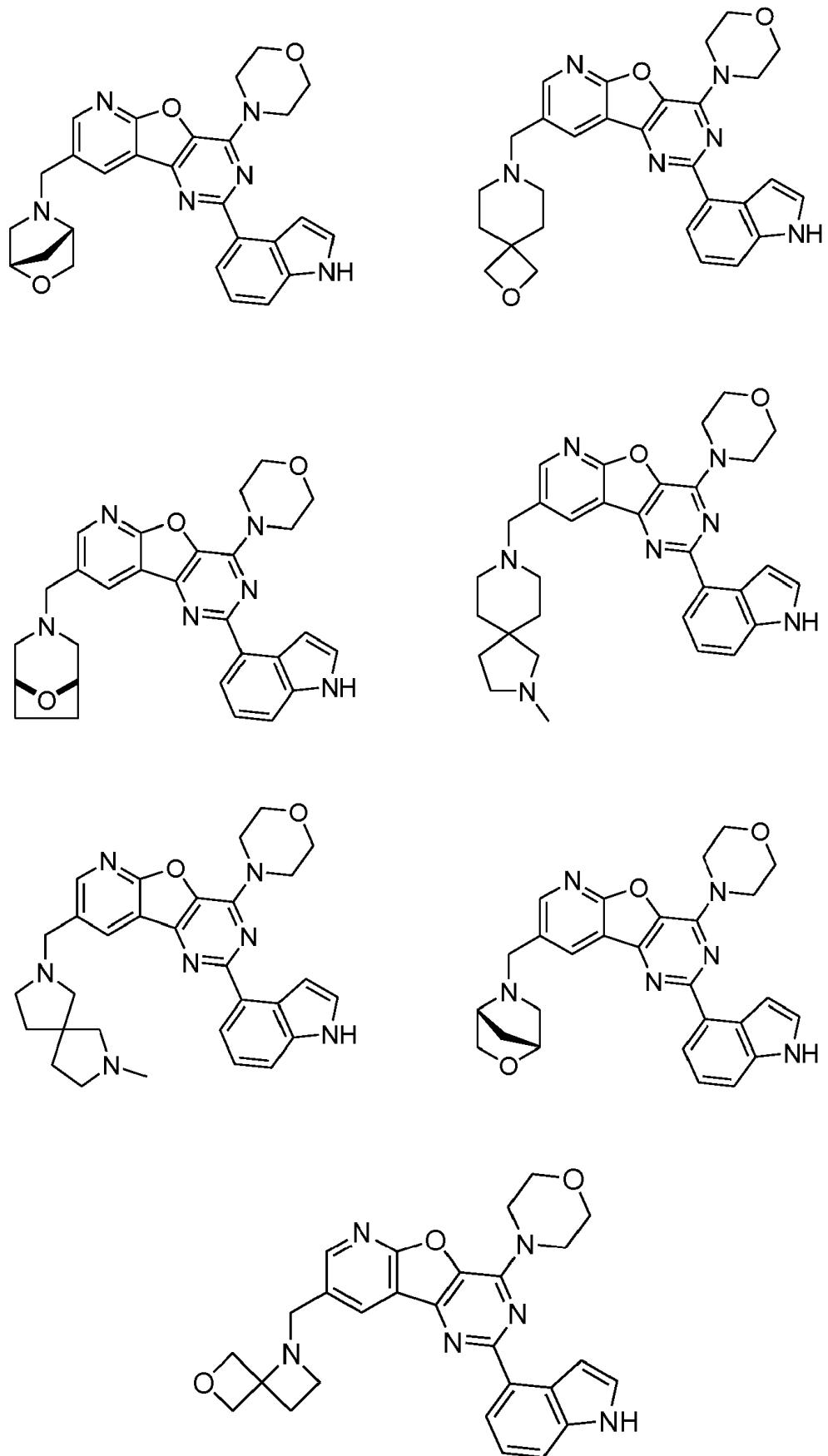
- 10 R₃₃ se selecciona independientemente para cada ocurrencia del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo NH-C₁₋₃, NH₂,alquilo C₁₋₆ y alquilo-OC₁₋₆ (en el que alquilo C₁₋₆ para cada aparición está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno e hidroxilo);
- 15 R³⁴ se selecciona de H o alquilo C₁₋₃;
- 15 R⁴⁴ y R⁴⁵, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un espirociclo bicíclico de 7 a 10 miembros o un heterociclo con puente, cada uno de los cuales tiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR⁵⁵, en el que R⁵⁵ es H o alquilo C₁₋₃
- 20 Por ejemplo, R⁴⁴ y R⁴⁵, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo con puente bicíclico de 7-8 miembros representado por:



- 25 en la que D es O, S o NR⁵⁵; E es O o (CH₂)_r, en la que r es 1 o 2, y V es O o NR⁵⁵, en la que R⁵⁵ es H o alquilo C₁₋₃
- En otra realización ejemplar, R⁴⁴ y R⁴⁵, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un espirociclo de 7- 10 miembros que tiene un heteroátomo adicional seleccionado de O o NR⁵⁵, en la que R⁵⁵ es H o alquilo C₁₋₃ Alternativamente, R⁴⁴ y R⁴⁵, junto con el nitrógeno al que están unidos, puede ser un sustituyente Y como se describe anteriormente.

30

Ejemplos de estructuras que incorporan la invención son:



Agentes de combinación preferidos de la invención

Un inhibidor de PI3K de fórmula (I) puede combinarse con un inhibidor de la vía de transducción de señales.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la vía de transducción de señales se selecciona de la lista a continuación:

- 5 a. inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) (por ejemplo, Ibrutinib, CC-292, CNX-774, CGI1746, LFM-A13, RN486);
- b. inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK) (por ejemplo, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannol, PRT062607);
- 10 C. inhibidores de la tirosina quinasa no receptora BMX; BMX es miembro de la familia Tec de quinasas. Los inhibidores incluyen BMX-IN-1;
- d. Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) (por ejemplo, ceritinib, crizotinib, TAE684, AP26113, alectinib, PF-06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016;
- 15 mi. Inhibidores de molécula pequeña y agentes biológicos dirigidos a las tirosina quinasas, incluyendo las tirosina quinasas del receptor del factor de crecimiento, tales como:
 - i. el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, Trastuzumab, Cetuximab, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113);
 - 20 ii. el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932, Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM306416, Golvatinib, ZM323881, Semaxanib, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, Regorafenib);
 - 25 iii. el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) (por ejemplo, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074, CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tyrphostin, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU-68);
 - iv. el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (por ejemplo, Cabozantinib, PD153035).
- f. Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, Bevacizumab, Ranibizumab).
- g. Inhibidores de molécula pequeña de la proteína ribosómica S6 quinasa, p-70S6K (por ejemplo, LY2584702, BI-D1870, PF-4708671, AT7867, AT13148).
- 30 h. Inhibidores del objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR) (por ejemplo, Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotorolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121, AZD2014, INK128, Voxtalisib, Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529).
- i. inhibidores de la quinasa RAF (por ejemplo, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074);
- j. Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) (por ejemplo, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetinib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-733, PD318088, Redametinib);
- k. inhibidores de BCR-ABL (por ejemplo, Imatinib, Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn);
- 40 l. inhibidores de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) (por ejemplo, SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib);
- m. Inhibidores de la señalización de JAK-STAT (por ejemplo, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinib, Go6976, AG-490, Mometoptinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154, Gandotinib);
- 45 n. Inhibidores de la quinasa inductora de NF-κB (NIK).

Un compuesto de fórmula (I) se puede combinar con un inmunoterapéutico para tumores.

50 En algunas realizaciones, el inmunoterapéutico tumoral se selecciona de la lista a continuación:

- Moléculas pequeñas
 - a. inhibidores de HDAC6;
 - b. Inhibidores de la indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO) (por ejemplo, NLG919, INCB024360, Indoximod);
 - c. inmunomoduladores (IMiD) (por ejemplo, Lenalidomide, Pomalidomide, Thalidomide);
- Agentes biológicos
 - 60 a. Agentes anti-PD-1: (por ejemplo, Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224);
 - b. Agentes anti-PD-L1 (por ejemplo, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A);
 - c. Agentes dirigidos a CTLA-4 (por ejemplo, Ipilimumab).

65 Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con agentes que inhiben la familia de proteínas BCL2 (tales como BCL-2, BCL-xL, BCL-w). Los ejemplos incluyen ABT-737, ABT-263, Obatoclax, Venetoclax, Sabutoclax, AT101, HA14-1, BAM7.

- Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con un agente inhibidor de Mcl-1 (por ejemplo, UMI-77).
- 5 Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con inhibidores de proteosoma (por ejemplo, Carfilzomib, /Bortezomib, MG-132, MLN9708, Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770, Celastrol).
- 10 Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) (por ejemplo, Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Inipararib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF- 1069, AZD-2461, PJ34, ME0328, A-966492).
- 15 Un compuesto de fórmula (I) se puede combinar con inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, Letrozol, Anastrazol).
- 20 Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con agentes citotóxicos convencionales que incluyen: complejos de platino, por ejemplo, cisplatino y carboplatino; mitoxantrona; alcaloides de la vinca, por ejemplo, vincristina y vinblastina; antibióticos de antraciclina, por ejemplo, daunorrubicina y doxorubicina; agentes alquilantes, por ejemplo, clorambucilo y melfalán; taxanos, por ejemplo, paclitaxel; antifolatos, por ejemplo, metotrexato y tomudex; epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido; camptotecinas, por ejemplo, irinotecán y su metabolito activo SN38; inhibidores de la metilación del ADN, por ejemplo, los inhibidores de la metilación del ADN divulgados en el documento WO02/085400.
- 25 Un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con un agente misceláneo seleccionado de Abiraterona, ARN-509, inhibidores de MYC.
- 30 Descripción general - composiciones (combinaciones)
- 35 Una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto/combinación como se define anteriormente y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica de la invención normalmente contiene hasta 85 % en peso de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta 50% en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y libres de pirógenos. Además, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención normalmente contienen un compuesto de la invención que es un isómero óptico sustancialmente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en el presente documento se contempla una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto divulgado y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 Como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico y ácidos orgánicos tales como cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, salicílico, esteárico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y metales alcalinotréreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, arilaminas o aminas heterocíclicas.
- 45 Los compuestos de la invención se pueden preparar por rutas sintéticas que serán evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, con base en los Ejemplos.
- 50 Los compuestos de la invención y las composiciones que los comprenden pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación. En una realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención puede formularse en un formato adecuado para administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica o administración por inhalación o por suppositorio. Las rutas típicas de administración son la administración parenteral, intranasal o transdérmica o la administración por inhalación.
- 55 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son composiciones adecuadas para administración oral, por ejemplo, tabletas y cápsulas. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados pueden tener una biodisponibilidad oral significativamente mayor en comparación con los compuestos que tienen una fracción heterocíclico sin puente o sin espirociclo, por ejemplo, en R² anteriormente.
- 60 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o mediante técnicas de infusión. Los compuestos también se pueden administrar como supositorios.
- 65 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por inhalación. Una ventaja de los medicamentos inhalados es su entrega directa al área rica en suministro de sangre en comparación con muchos medicamentos que se toman por vía oral. Por lo tanto, la absorción es muy rápida ya que los alvéolos tienen un área de superficie enorme

y se pasa por alto el suministro de sangre abundante y el metabolismo de primer paso. Una ventaja adicional puede ser el tratamiento de enfermedades del sistema pulmonar, de modo que la administración de fármacos por inhalación los administre en la proximidad de las células que se requieren tratar.

- 5 La presente invención también proporciona un dispositivo de inhalación que contiene tal composición farmacéutica. Normalmente, dicho dispositivo es un inhalador de dosis medida (MDI), que contiene un propulsor químico farmacéuticamente aceptable para empujar el medicamento fuera del inhalador.
- 10 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal. El tejido altamente permeable de la cavidad nasal es muy receptivo a los medicamentos y los absorbe rápida y eficientemente, más que los medicamentos en forma de tabletas. La administración nasal de medicamentos es menos dolorosa e invasiva que las inyecciones, lo que genera menos ansiedad entre los pacientes. Con este método, la absorción es muy rápida y normalmente se pasa por alto el metabolismo de primer paso, lo que reduce la variabilidad entre pacientes. Además, la presente invención también proporciona un dispositivo intranasal que contiene dicha composición farmacéutica.
- 15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un parche transdérmico que contiene un compuesto de la invención.
- 20 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía sublingual. Por lo tanto, la presente invención también proporciona una tableta sublingual que comprende un compuesto de la invención.
- 25 Un compuesto de la invención también se puede formular con un agente que reduce la degradación de la sustancia por procesos distintos al metabolismo normal del paciente, tales como agentes antibacterianos o inhibidores de enzimas proteasas que pueden estar presentes en el paciente o en organismos commensurales o parásitos que viven sobre o dentro del paciente, y que son capaces de degradar el compuesto.
- 30 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones. Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua esterilizada, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.
- 35 Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles.
- 40 Cuando un kit y/o un método de la invención prevea la administración de más de un fármaco, se pueden administrar de forma simultánea, secuencial o por separado. No es necesario que estén empaquetados juntos (pero esta es una realización de la invención). Tampoco es necesario que se administren al mismo tiempo o que estén en la misma forma de dosificación. Como se usa en el presente documento, administración "separada" significa que los fármacos se administran como parte del mismo régimen de dosificación general (que podría comprender varios días), pero preferiblemente el mismo día. Tal como se usa en el presente documento, "simultáneamente" significa que los fármacos deben tomarse juntos o formularse como una sola composición. Tal como se usa en el presente documento, "secuencialmente" significa que los fármacos se administran aproximadamente al mismo tiempo, y preferiblemente dentro de aproximadamente 1 hora entre sí.
- 45 En algunas realizaciones, un inhibidor de PI3K descrito puede administrarse en determinadas dosificaciones (por ejemplo, dosificaciones más bajas que la monoterapia) pero puede ser terapéuticamente eficaz cuando se combina con ciertos compuestos antitumorales como los divulgados en el presente documento). Por ejemplo, la combinación del inhibidor de PI3K de fórmula I y ciertos compuestos antitumorales descritos en el presente documento pueden lograr un efecto sinérgico en el tratamiento del sujeto que necesita en el mismo, en el que la combinación se administra en dosificaciones que no serían eficaces cuando uno o ambos compuestos se administran solos, pero qué cantidades son eficaces en combinación.
- 50 55 Divulgación general - métodos de uso
- 60 Las composiciones de la presente invención se pueden usar tanto en el tratamiento como en la prevención del cáncer y se pueden usar en una terapia de combinación de la invención o en una combinación adicional. Cuando se usan en una terapia de combinación adicional, los compuestos de la presente invención se usan típicamente junto con compuestos químicos pequeños tales como complejos de platino, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa de ADN, radiación, terapias basadas en anticuerpos (por ejemplo, herceptina y rituximab), vacunación contra el cáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias hormonales o terapia con citoquinas.
- 65 En una realización de la invención, una composición de la invención se usa en combinación adicional con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico en el tratamiento de un cáncer. Los ejemplos de otros agentes quimioterapéuticos

o antineoplásicos incluyen complejos de platino que incluyen cisplatino y carboplatino, mitoxantrona, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vincristina y vinblastina, antibióticos de antraciclina, por ejemplo, daunorubicina y doxorrubicina, agentes alquilantes, por ejemplo, clorambucilo y melfalán, taxanos, por ejemplo, paclitaxel, antifolatos, por ejemplo metotrexato y tomudex, epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido, camptotecinas, por ejemplo, irinotecán y su metabolito activo SN38 e inhibidores de la metilación del ADN, por ejemplo, los inhibidores de la metilación del ADN divulgados en el documento WO02/085400.

De acuerdo con la invención, por lo tanto, se proporcionan productos que contienen una composición de la invención y otro agente quimioterapéutico o antineoplásico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el alivio de un cáncer. También se proporciona de acuerdo con la invención el uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio del cáncer mediante la coadministración con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico. El compuesto de la invención y dicho otro agente pueden administrarse en cualquier orden. En ambos casos, el compuesto de la invención y el otro agente se pueden administrar juntos o, si se separan, en cualquier orden que determine un médico.

Las combinaciones de la presente invención también se pueden usar para tratar la proliferación celular anormal debido a lesiones en el tejido corporal durante la cirugía en un paciente humano. Estas lesiones pueden surgir como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos, tales como cirugía articular, cirugía intestinal y cicatrización queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico que pueden tratarse usando las combinaciones de la presente invención incluyen enfisema. Los trastornos de movimientos repetitivos que pueden tratarse utilizando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno de proliferación celular que puede tratarse utilizando la invención es un tumor óseo.

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

La angiogénesis anormal que puede tratarse utilizando esta invención incluye la angiogénesis anormal que acompaña a la artritis reumatoide, lesiones y edema cerebral relacionado con la reperfusión isquémica, isquemia cortical, hiperplasia e hipervascularización ovárica, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía del prematuro (fibroplástica retrorenal), degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neurovascular y síndrome de Osler Weber-Rendu.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con la angiogénesis descontrolada que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, neovascularización retiniana/coroidea y neovascularización corneal. Los ejemplos de enfermedades que incluyen algún componente de neovascularización retiniana/coroidea incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedades de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión de venas, oclusión de arterias, anemia de células falciformes, sароide, sífilis, pseudoxantoma elástico enfermedades apostructivas carotídeas, uveítis/vitritis crónicas, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedades de Bechet, infecciones que causan retinitis o croiditis, presunta histoplasmosis ocular, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones traumáticas y post-láser, enfermedades asociadas a rubesis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso incluyendo todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa. Los ejemplos de neovascularización corneal incluyen, pero no se limitan a, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión, queratitis sicca, Sjogrens, acné rosácea, flectenulosis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, injerto de córnea rechazo, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial perifigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrorenal, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simple, infecciones por herpes zoster, infecciones por protozoos y sarcoma de Kaposi.

Las enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con la angiogénesis descontrolada también pueden tratarse usando combinaciones de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener la afluencia de células inflamatorias. El influjo y la presencia de células inflamatorias producen granulosas y por lo tanto mantienen el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de PI3K solo o junto con otros agentes antiinflamatorios puede prevenir la formación de granulosas y aliviar así la enfermedad. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide.

Las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se caracterizan por inflamación crónica y angiogénesis en diversos sitios del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn se presenta como una enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta con mayor frecuencia el íleon distal y el colon, pero también puede ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y

el área perianal. Los pacientes con enfermedad de Crohn generalmente tienen diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso e hinchazón abdominal. La colitis ulcerosa es también una enfermedad crónica, inespecífica, inflamatoria y ulcerativa que se origina en la mucosa colónica y se caracteriza por la presencia de diarrea sanguinolenta. Estas enfermedades inflamatorias del intestino generalmente son causadas por una

5 inflamación granulomatosa crónica en todo el tracto gastrointestinal, que involucra nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debería inhibir la formación de brotes y prevenir la formación de granulomas. Las enfermedades inflamatorias del intestino también 10 presentan manifestaciones extraintestinales, como lesiones en la piel. Tales lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden ocurrir en muchos sitios además del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis por combinaciones de acuerdo con la presente invención puede reducir la entrada de células inflamatorias y prevenir la formación de lesiones.

La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza por ser un trastorno granulomatoso multisistémico. 15 Los granulomas de esta enfermedad se pueden formar en cualquier parte del cuerpo. Por lo tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad está activa. Los granulomas son creados por los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Mediante el uso de combinaciones de acuerdo con la presente invención para inhibir la angiogénesis, se puede inhibir dicha formación de granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y 20 placas de diversos tamaños. El tratamiento con estos inhibidores solos o junto con otros agentes antiinflamatorios debería prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar al paciente alivio de los síntomas.

La artritis reumatoide (RA) es también una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una inflamación no 25 específica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos del revestimiento sinovial de las articulaciones experimentan angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies reactivas de oxígeno que conducen al crecimiento del pannus y la destrucción del cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente y ayudar a mantener el estado de inflamación crónica de la artritis reumatoide. El tratamiento que usa combinaciones de acuerdo con la presente 30 invención solas o junto con otros agentes anti-RA puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

Preferiblemente, la afección es el cáncer, en particular las leucemias, incluyendo la leucemia mielógena crónica y la 35 leucemia mieloide aguda, linfomas, tumores sólidos y tumores negativos para PTEN y/o tumores defectuosos para PTEN que incluyen cánceres hematológicos, de mama, de pulmón, de endometrio, de piel, de cerebro y de próstata negativos para PTEN (donde PTEN se refiere a "homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma 10"). Más preferiblemente, la afección que se va a tratar en un paciente que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado es un trastorno seleccionado de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerosis múltiple, psoriasis y otros trastornos inflamatorios de la piel, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal y rechazo de trasplante de órganos. Por ejemplo, en el 40 presente documento se proporciona un método para tratar a un paciente que sufre un trastorno seleccionado del grupo que consiste en leucemias (que incluyen, por ejemplo, leucemia mielógena crónica y leucemia mieloide aguda), linfoma, un cáncer de tumor sólido tal como cáncer de mama, pulmón o próstata, tumores negativos para PTEN que incluyen cánceres hematológicos, de mama, pulmón, endometrio, piel, cerebro y próstata negativos para PTEN (donde 45 PTEN se refiere a "homólogo de fosfatasa y tensina eliminado en el cromosoma 10") que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado.

Se cree que HDAC contribuye a la patología y/o sintomatología de varias enfermedades diferentes, de modo que la 50 reducción de la actividad de HDAC en un sujeto a través de la inhibición de HDAC puede usarse para tratar terapéuticamente estos estados de enfermedad. En el presente documento se describen ejemplos de diversas enfermedades que pueden tratarse usando las combinaciones de la presente invención.

Un conjunto de indicaciones que pueden usarse para tratar las combinaciones de la presente invención son aquellas 55 que implican una proliferación celular indeseable o descontrolada. Dichas indicaciones incluyen tumores benignos, diversos tipos de cáncer, tales como tumores primarios y metástasis tumorales, reestenosis (por ejemplo, lesiones coronarias, carotídeas y cerebrales), estimulación anormal de las células endoteliales (aterosclerosis), lesiones en el tejido corporal debido a la cirugía, cicatrización anormal de heridas, angiogénesis anormal, enfermedades que producen fibrosis de tejido, trastornos de movimiento repetitivo, trastornos de tejidos que no están muy vascularizados y respuestas proliferativas asociadas con trasplantes de órganos. Indicaciones más específicas para combinaciones incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia aguda, mieloma múltiple, carcinoma de vejiga, carcinoma renal, carcinoma de mama, carcinoma colorrectal, neuroblastoma y melanoma.

60 En una realización, se proporciona un método para tratar enfermedades asociadas con la proliferación celular no deseada y descontrolada. El método comprende administrar a un sujeto que padece proliferación celular descontrolada una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC de acuerdo con la presente invención, de manera que se reduce dicha proliferación celular descontrolada. La dosificación particular del inhibidor que se va a usar dependerá 65 de la gravedad del estado de la enfermedad, la vía de administración y factores relacionados que pueden ser

determinados por el médico tratante. Generalmente, las dosis diarias aceptables y efectivas son cantidades suficientes para retardar o eliminar efectivamente la proliferación celular descontrolada.

Las combinaciones de acuerdo con la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes para inhibir la proliferación celular indeseable y descontrolada. Los ejemplos de otros agentes antiproliferación celular que se

- 5 pueden usar junto con las combinaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoide y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, proteína Angiostatin™, proteína Endostatin™, suramina, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de metaloproteinasa-2, inhibidor 1 del activador del plasminógeno, inhibidor 2 del activador del plasminógeno, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel, factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de caparazones de cangrejo reina), complejo de peptidoglicano polisacárido sulfatado (sp-pg), estauroporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluyendo, por ejemplo, análogos de prolina ((ácido 1-azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,1-3,4-deshidroprolina, tiaprolina), fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, suero de 2 macroglobulinas, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de betaciclodextrina, eponemicina, fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), suero beta-1-
- 10 anticollagenasa, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-(2-carboxifenil-4)- cloroantronílico disódico o "CCA", talidomida; esteroide angiostático, carboxiaminoimidazol; inhibidores de metaloproteinasas tales como BB94. Otros agentes antiangiogénicos que pueden usarse incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: bFGF, aFGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364.
- 15
- 20

Por lo general, las células de los tumores benignos conservan sus características diferenciadas y no se dividen de manera totalmente descontrolada. Un tumor benigno suele ser localizado y no metastásico. Los tipos específicos de tumores benignos que se pueden tratar usando combinaciones de la presente invención incluyen hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de las vías biliares, cistanoma de las vías biliares, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia nodular regenerativa, tracomas y granulomas piógenos.

En el caso de los tumores malignos, las células se vuelven indiferenciadas, no responden a las señales de control de crecimiento del organismo y se multiplican de forma descontrolada. Los tumores malignos son invasivos y capaces de diseminarse a sitios distantes (hacer metástasis). Los tumores malignos generalmente se dividen en dos categorías: primarios y secundarios. Los tumores primarios surgen directamente del tejido en el que se encuentran. Los tumores secundarios, o metástasis, son tumores que se originaron en otras partes del cuerpo pero que ahora se diseminaron a órganos distantes. Las rutas comunes para la metástasis son el crecimiento directo en las estructuras adyacentes, la diseminación a través de los sistemas vasculares o linfáticos y el seguimiento a lo largo de los planos tisulares y espacios corporales (líquido peritoneal, líquidocefalo-ranquídeo, etc.).

Los tipos específicos de cánceres o tumores malignos, primarios o secundarios, que pueden tratarse usando las combinaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, leucemia, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, vesícula biliar, páncreas, recto, paratiroides, tiroides, suprarrenal, tejido neural, cabeza y cuello, colon, estómago, bronquios, riñones, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas tanto de tipo ulcerante como papilar, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células veteiformes, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de pulmón de células pequeñas, cálculos biliares, tumor de células de los islotes, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas de las mucosas, ganglionenuromas intestinales, tumor hiperplásico del nervio corneal, tumor de hábito marfanoides, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovario, tumor leiomiomatous, displasia cervical y carcinoma in situ, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejidos blandos, carcinoide maligno, lesión cutánea tópica, micosis fungoide, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros sarcomas, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, leucemias, linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides y otros carcinomas y sarcomas.

Las combinaciones de la presente invención también se pueden usar para tratar la proliferación celular anormal debido a lesiones en el tejido corporal durante la cirugía. Estas lesiones pueden surgir como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos, tales como cirugía articular, cirugía intestinal y cicatrización queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico que pueden tratarse usando las combinaciones de la presente invención incluyen enfisema. Los trastornos de movimientos repetitivos que pueden tratarse utilizando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno de proliferación celular que puede tratarse utilizando la invención es un tumor óseo.

Las respuestas proliferativas asociadas con el trasplante de órganos que pueden tratarse usando combinaciones de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a posibles rechazos de órganos o a complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden ocurrir durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos o sistemas de órganos del cuerpo. La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza por ser un trastorno granulomatoso multisistémico. Los granulomas de esta enfermedad se pueden

formar en cualquier parte del cuerpo. Por lo tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad está activa. Los granulomas son creados por los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Mediante el uso de combinaciones de acuerdo con la presente invención para inhibir la angiogénesis, se puede inhibir dicha formación de granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de diversos tamaños. El tratamiento con estos inhibidores solos o junto con otros agentes antiinflamatorios debería prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar al paciente alivio de los síntomas.

5 La artritis reumatoide (RA) es también una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una inflamación no específica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos del revestimiento sinovial de las articulaciones experimentan angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies reactivas de oxígeno que conducen al crecimiento del pannus y la destrucción del cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente y ayudar a mantener el estado de inflamación crónica de la artritis reumatoide. El tratamiento que usa combinaciones de acuerdo con la presente invención solas o junto con otros agentes anti-RA puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse además en el tratamiento de enfermedades cardíacas/vasculares tales como hipertrofia, hipertensión, infarto de miocardio, reperfusión, cardiopatía isquémica, angina, arritmias, hipercolesterolemia, aterosclerosis y apoplejía. Los compuestos se pueden usar además para tratar trastornos neurodegenerativos/trastornos del SNC tales como enfermedades neurológicas agudas y crónicas, que incluyen apoplejía, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer.

15 20 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como agentes antimicrobianos, por ejemplo, agentes antibacterianos. Por lo tanto, la invención también proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de una infección bacteriana. Los compuestos de la presente invención se pueden usar como compuestos antiinfecciosos contra infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones por parásitos protozoarios (incluyendo plasmodium, cryptosporidium parvum, toxoplasma gondii, sarcocystis neurona y Eimeria sp.)

25 30 Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de proliferación celular indeseable o descontrolada, preferiblemente para el tratamiento de tumores benignos/hiperplasias y tumores malignos, más preferiblemente para el tratamiento de tumores malignos y lo más preferiblemente para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica. (LLC), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de células T.

35 40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se usan para aliviar el cáncer, la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca crónica, una afección inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad de células falciformes, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, rechazo de trasplante de órganos, diabetes, osteoporosis, SMD, hiperplasia prostática benigna, leucoplasia oral, un trastorno metabólico genéticamente relacionado, una infección, síndrome de Rubens-Taybi, síndrome X frágil o deficiencia de alfa-1 antitripsina, o para acelerar la cicatrización de heridas, para proteger los folículos pilosos o como inmunosupresor.

45 50 Normalmente, dicha afección inflamatoria es una afección inflamatoria de la piel (por ejemplo, psoriasis, acné y eczema), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide (RA), enfermedad inflamatoria intestinal (EI), enfermedad de Crohn o colitis.

Normalmente, dicho cáncer es leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma o linfoma de células T.

Típicamente, dicha enfermedad cardiovascular es hipertensión, infarto de miocardio (MI), cardiopatía isquémica (IHD) (reperfusión), angina de pecho, arritmia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, primaria y secundaria, es decir dilatada (congestiva), miocardiopatía, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, enfermedad vascular periférica, taquicardia, hipertensión arterial o trombosis.

Típicamente, dicho trastorno metabólico genéticamente relacionado es fibrosis quística (FQ), trastorno de biogénesis de peroxisomas o adrenoleucodistrofia.

Típicamente, los compuestos de la invención se usan como inmunosupresores después de un trasplante de órganos.

Típicamente, dicha infección es una infección viral, bacteriana, fúngica o parasitaria, en particular una infección por *S aureus*, *P acne*, *Candida* o *Aspergillus*.

Normalmente, dicho trastorno del SNC es la enfermedad de Huntingdon, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple o la esclerosis lateral amiotrófica.

5 En esta realización, los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar el cáncer, la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca crónica, una afección inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad de células falciformes, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, diabetes u osteoporosis, se usan como inmunosupresores.

10 Los compuestos de la invención también se pueden usar para aliviar la leucemia linfocítica crónica (LLC), el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de ovario, el mesotelioma, el linfoma de células T, la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca crónica o una afección inflamatoria de la piel, en particular la psoriasis, acné o eczema.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de animales, preferiblemente en el tratamiento de mamíferos y más preferiblemente en el tratamiento de humanos.

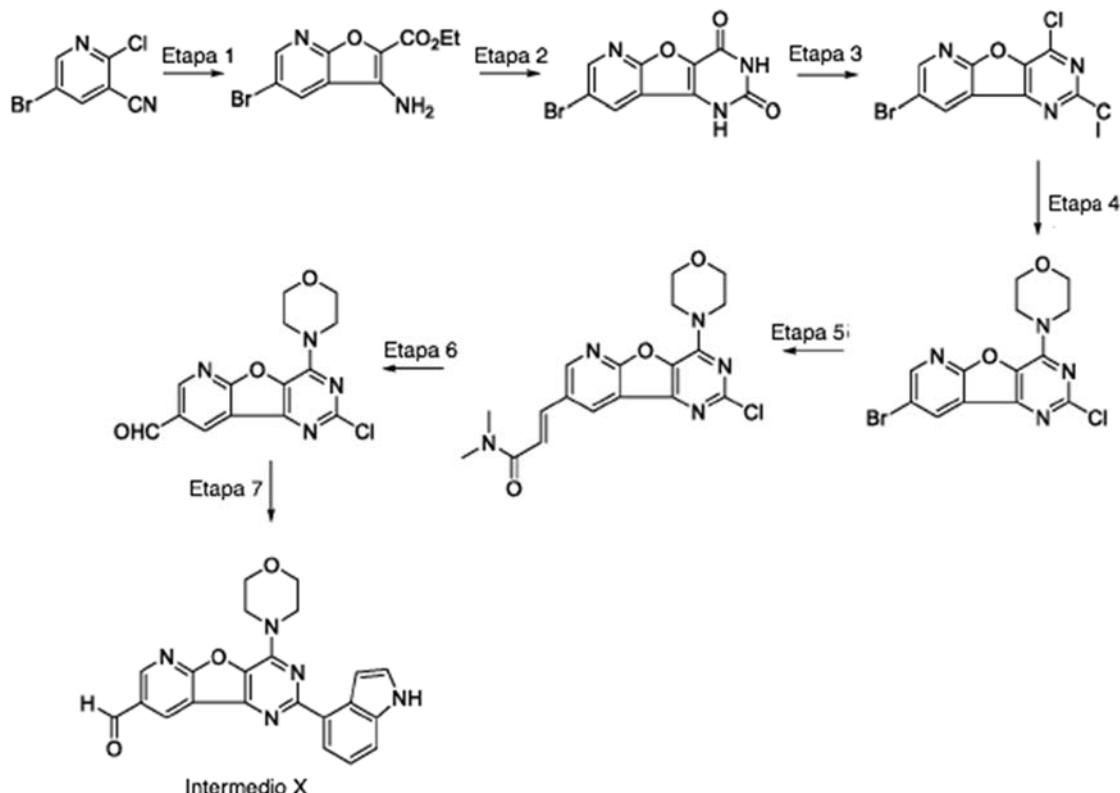
20 Los compuestos de la invención pueden, cuando sea apropiado, usarse de manera profiláctica para reducir la incidencia de dichas afecciones.

25 En uso, se administra a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Una dosis típica es de alrededor de 0.001 a 50 mg por kg de peso corporal, de acuerdo con la actividad del compuesto específico, la edad, el peso y las condiciones del sujeto que se va a tratar, el tipo y gravedad de la enfermedad y la frecuencia y vía de administración.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

25 Ejemplos

Síntesis del Intermedio X (un precursor de los compuestos de Fórmula I)



30 **Reactivos y condiciones:** 1) K_2CO_3 , glicolato de etilo, DMF, 115 °C; 2) (i) isocianato de clorosulfonilo, CH_2Cl_2 , 0-10 °C luego agua a ta (ii), 75 °C (iii) temperatura máxima de NaOH 40 °C; 3) $POCl_3$, N,N-dimetilanilina, 107 °C; 4) morfolina, MeOH, ta; 5) N,N-dimetilacrilamida, $PdCl_2(PPh_3)_2$, NaOAc, DMF, 110 °C; 6) $NaIO_4$, OsO₄, THF, agua, ta; 7) éster de pinacol del ácido indol-4-borónico, $PdCl_2(PPh_3)_2$, carbonato de sodio, dioxano, agua, 102 °C.

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

Se añadió a un matraz de 10 L bajo N₂(g), 5-bromo-2-cloropiridin-3-carbonitrilo (435 g, 2.0 mol, 1 equiv.), DMF (2790 mL) y carbonato de potasio (553 g, 4.0 mol, 2 equiv.). A esto le siguió la adición de glicolato de etilo (208.2 ml, 2.2 mol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a t_a y se añadió agua (13.1 L), lo que condujo a la formación de un precipitado. La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se filtró.

El sólido pardo resultante se secó a 50 °C, se suspendió en Et₂O/heptano (9:1, 2.8 L) y se filtró para dar 405.6 g. La purificación adicional a través de la extracción soxhlet usando TBME (4.5 L) produjo el producto como un sólido amarillo (186 g, 34 %). Este procedimiento se repitió dos veces.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8.53 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.00 (br. s., 2H), 4.44 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.0Hz, 3H).

MS (ES⁺) 309 (100 %, [M+Na]⁺), 307 (100 %, [M+Na]⁺).

ii. 12-Bromo-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraeno-4,6-diona

Se añadió a 3-amino-5-bromofuro[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (239.0 g, 0.84 mol, 1 equiv.) disuelto en CH₂Cl₂ (5.5 L) isocianato de clorosulfonilo (87.6 mL, 1.0 mol, 1.2 equiv.) gota a gota a 0-10 °C. La reacción resultante se agitó durante 30 min, se depuró hasta sequedad y el sólido resultante se molió hasta obtener un polvo fino. Se añadió agua (5.5 L) al sólido y la suspensión se calentó a 75 °C durante 1 hora. Despues de enfriar a t_a, se añadió NaOH sólido (335 g, 8.4 mol, 10 equiv.) permitiendo que la reacción tuviera exotermia (temperatura máxima de 40 °C). La reacción se enfrió a 0-10 °C y el pH se ajustó a 5-6 usando HCl 5M (~1L). La reacción se agitó durante 30 min y luego se filtró. El sólido se lavó con agua (2.3 L) y se secó. El secado adicional en un horno de vacío a 40 °C produjo el producto como un sólido marrón (193 g, 76 %). Este procedimiento se repitió dos veces.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ_H: 12.01 (br. s., 1H), 11.58 (br. s, 1H), 8.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.0Hz, 1H).

MS (ES⁻) 282 (100%, [M+H]⁺).

iii. 12-bromo-4,6-dicloro-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1 (9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

Se añadió a 12-bromo-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraeno-4,6-diona (387 g, 1.27 mol, 1 equiv.) POCl₃ (6070 mL) y N,N-dimetilanilina (348 mL, 2.8 mol, 2.2 equiv.). La mezcla se calentó a 107 °C durante 10 h. Una vez enfriado a t_a, se eliminó el solvente *in vacuo* mediante azeotropía con tolueno (3 x 3.9 L). El residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (12.76 L) y agua (3.9 L) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 3.9 L). La fase acuosa combinada se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (7.7 L) y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se destiló para dar el producto como un sólido pardo (429 g, -cuant.).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_H: 8.78 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.5Hz, 1H).

iv. 12-bromo-4-cloro-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno

Se añadió a 12-bromo-4,6-dicloro-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (419.3 g, 1.32 mol, 1 equiv.) en MeOH (8588 mL) morfolina (259 mL, 2.90 mol, 2.2 equiv.) a t_a. Despues de agitar durante 2 h, se añadió agua (0.8 L). Luego se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 30 minutos más. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (5.2 L) y se secó. La purificación adicional por cromatografía en columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/Atoa (1:0.9:1) produjo el producto deseado (419 g, 84 %).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_H: 8.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.07-4.21 (m, 4H), 3.85-3.91 (m, 4H).

MS (ES⁺) 393 (100 %, [M+Na]⁺), 391 (80 %, [M+Na]⁺).

v. (2E)-3-[4-Cloro-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-12-il]-N,N-dimetilprop-2-enamida

Se añadió a 12-bromo-4-cloro-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (60 g, 0.15 mol, 1 equiv.) N,N-dimetilacrilamida (16.7 ml, 0.15 mol, 1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (3.4 g, 4.5 mmol, 0.03 equiv.) y NaOAc (40 g, 0.45 mol, 3 equiv.) en DMF (1.2 L). La reacción se calentó a 110 °C durante 7 h. Este proceso se repitió 3 veces y los lotes se combinaron. Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el solvente *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (6.5 L) y agua (5.5 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x4 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 4 L), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se destilaron. El sólido resultante se suspendió en EtOAc/heptano (1:1, 0.8 L)

durante 30 min, se filtró, se lavó y se lavó con EtOAc/heptano (1:1, 2 x 450 mL). El secado adicional en un horno de vacío a 40 °C produjo el producto deseado como un sólido naranja (203.0 g, 86 %).

5 ^1H RMN (400MHz, CDCl₃) δ _H: 8.70 (s, 2H), 7.82 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.11-4.19 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

MS (ES⁺) 388 (100 %, [M+H]⁺).

10 vi. 4-cloro-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno-12-carbaldehído

15 Se disolvió (2E)-3-[4-cloro-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaen-12-il]-N,N-dimetilprop-2-enamida (124.0 g, 0.39 mol, 1 equiv.) en THF (12.4 L) a 65 °C. Una vez enfriado a 35 °C, se añadieron agua (4.1 L), NaIO₄ (205.4 g, 1.17 mol, 3 equiv.) y OsO₄ (2.5 % en peso en ^tBuOH, 80.3 mL, 2 %). La reacción se agitó a ta durante 60 h. La reacción se enfrió a 0-5 °C, se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua (545 mL) y se secó. El producto bruto se combinó con dos lotes adicionales (2 x 118.3 g de escala) y se suspendió en agua (6.-3 L) durante 30 minutos a ta. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (1.6 L) y se secaron. El secado adicional en un horno de vacío produjo el producto deseado como un sólido rosa (260 g, 88 %).

20 ^1H RMN (400MHz, CDCl₃:MeOD, 9:1) δ _H: 10.13 (s, 1H), 9.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.99-4.13 (m, 4H), 3.73-3.84 (m, 4H).

MS (ES⁺) 351 (100%, [M+MeOH+H]⁺).

25 vii. 4-(1H-indol-4-il)-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaeno-12-carbaldehído

30 Se añadió a 4-cloro-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno-12-carbaldehído (164.4 g, 0.52 mol, 1 equiv.),éster de pinacol de ácido indol-4-borónico (376.0 g, mol, 3 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (72.0g, 0.10 mol, 2 equiv.) y carbonato de sodio (110.2 g, 1,04 mol, 2 equiv.) en dioxano (16.4 L)/agua (5.8 L). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Luego se enfrió a 60-70 °C. Se añadieron agua (9.8 L), salmuera (4.9 L) y EtOAc (9.5 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 9.5 L) a 60-65 °C. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y destilaron. El sólido resultante se suspendió en CH₂Cl₂ (4.75 L) por 30mins, se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 238 mL) y se secó. El secado adicional en un horno de vacío a 40 °C produjo Intermedio X como un sólido amarillo (135.7 g, 66 %).

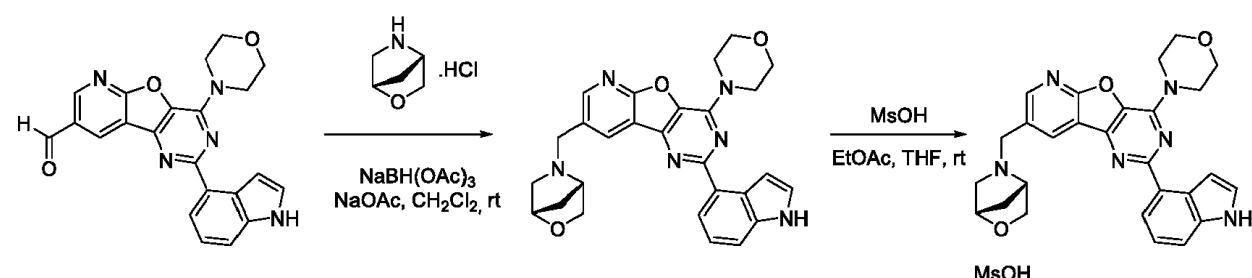
35 ^1H RMN (300MHz, CDCl₃) δ _H: 11.27 (br. s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.16 (d, J=2.3Hz, 1H), 9.11 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.49 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.08-4.16 (m, 4H), 3.83-3.90 (m, 4H).

40 MS (ES⁺) 432.0 (100 %, [M+MeOH+H]⁺).

Síntesis de Ejemplos de la presente invención

Ejemplo A:

45 4-(1H-indol-4-il)-6-(morpholin-4-il)-12-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



A

50 Se añadió a una suspensión de intermedio X (7.00 g, 17.53 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (7.13 g, 52.58 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (4.31 g, 52.58 mmol, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhídrico (150

mL) NaBH (OAc)₃ (7.43 g, 35.06 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y luego se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-7:1) produjo el producto A como un sólido blanco (6.02 g, 71 %).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ_H: 8.65 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.24 (dd, *J*=7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (td, *J*=2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.22-4.30 (m, 4H), 4.18 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 4H), 3.70 (dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.94 (dd, *J*=10.0, 1.5 Hz, 1H), 2.64 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J*=9.8, 1.9 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J*=9.8, 1.1 Hz, 1H).

MS (ES⁺) 483.1 (100%, [M+H]⁺).

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morpholin-4-il)-12-{(1S,4S)-2-oxa-5-azabicielo[2.2.1]heptan-5-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico

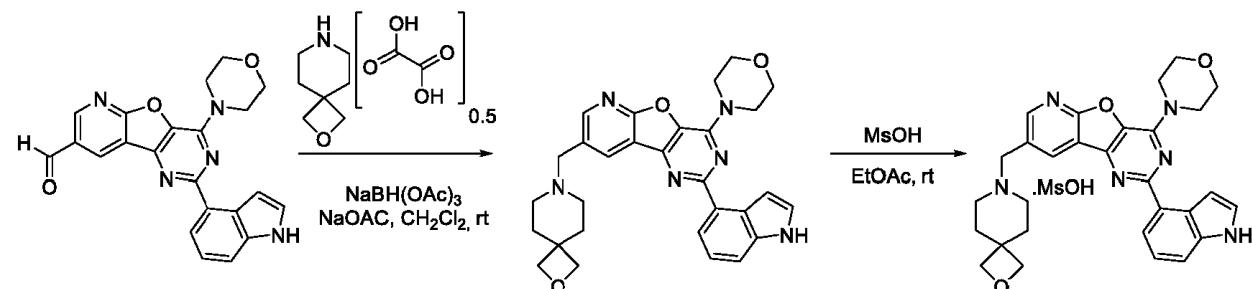
Se disolvió A (5.98 g, 12.38 mmol, 1 equiv.) en EtOAc caliente (1 L) y THF (200 mL). Una vez enfriado hasta t a, se añadió lentamente una solución de MsOH (884μL, 13.6mmol, 1.1eq) en EtOAc (5 mL). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. La suspensión se agitó vigorosamente durante 10 s y luego se dejó reposar a t a durante la noche. Cuando el sólido se asentó, el exceso de sobrenadante se separó por decantación (200 mL) y luego se añadió EtOAc (200 mL). La suspensión se agitó de nuevo y se dejó reposar durante 1 hora. Esta operación se repitió dos veces, luego se eliminó el solvente *in vacuo*. La forma de sal de A se obtuvo como un sólido amarillo (6.50 g, 91 %).

¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 11.33 (br. s., 1H), 9.69-10.24 (m, 1H), 9.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.79-8.93 (m, 1H), 8.19 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.50 (t, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.64-4.89 (m, 2H), 4.47-4.61 (m, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.94-4.00 (m, 2H), 3.83-3.91 (m, 4H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.29-3.46 (m, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.02-2.15 (m, 1H).

MS (ES⁺) 483.1 (100 %, [M-MsOH+H]⁺).

Ejemplo B:

4-(1H-indol-4-il)-6-(morpholin-4-il)-12-{2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



B

Se añadió a una suspensión de intermedio X (3.108g, 7.78mmol 1eq), hemioxalato de 2-oxa-7-azaspiro [3.5] nonano (4.02 g, 23.3 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (1.91g, 23.3mmol, 3eq) en CH₂Cl₂ anhídrico (280 mL), NaBH (OAc)₃ (3.30 g, 15.6 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (150 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera al 50 % (100 mL) y luego se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-8:1) produjo el producto B como un sólido blanquecino (3.154 g, 79 %).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ_H: 8.59 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.24 (dd, *J*=7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.34 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.22-4.30 (m, 4H), 3.86-4.00 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.23-2.59 (m, 4H), 1.83-2.00 (m, 4H).

MS (ES⁺) 511.1 (100%, [M+H]⁺).

4-(1H-indol-4-il)-6-(morpholin-4-il)-12-{2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico

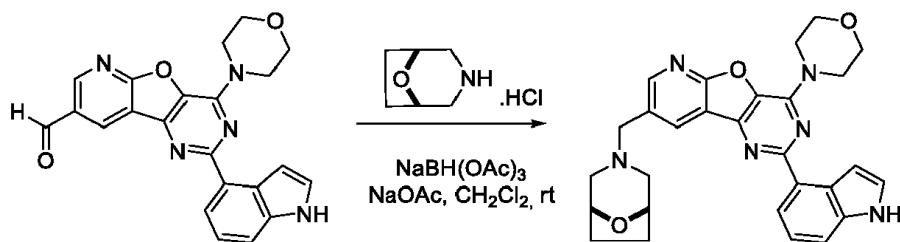
Se añadió a una solución de B (2.987 g, 5.854 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (1.2 l, calentar a 70 °C durante 5 min para disolver) a ta una solución de MsOH (590 µL, 6.14 mmol, 1.05 equiv.) en EtOAc (16 mL). Instantáneamente se formó un precipitado amarillo. La suspensión se agitó vigorosamente durante 20 s y luego se dejó reposar a t a durante la noche. El exceso de sobrenadante se separó por decantación (600 mL), luego se añadió EtOAc (500 mL). La suspensión se agitó de nuevo y se dejó reposar durante 1 h antes de decantar otros 500 mL del exceso de sobrenadante. Se eliminó el solvente *in vacuo* para dar la forma de sal de F como un sólido amarillo (3.230 g, 91 %).

¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ_H: 11.33 (br. s., 1H), 9.45 (br. s., 1H), 8.90 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41-7.69 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J=3.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.03-4.22 (m, 4H), 3.81-3.97 (m, 4H), 3.40 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.88-3.13 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.69-1.91 (m, 2H).

MS (ES⁺) 511.1 (100%, [M-MsOH+H]⁺).

15 Ejemplo C:

4-(1H-indol-4-il)-6-(morpholin-4-il)-12-{8-oxa-3-azabicielo[3.2.1]octan-3-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



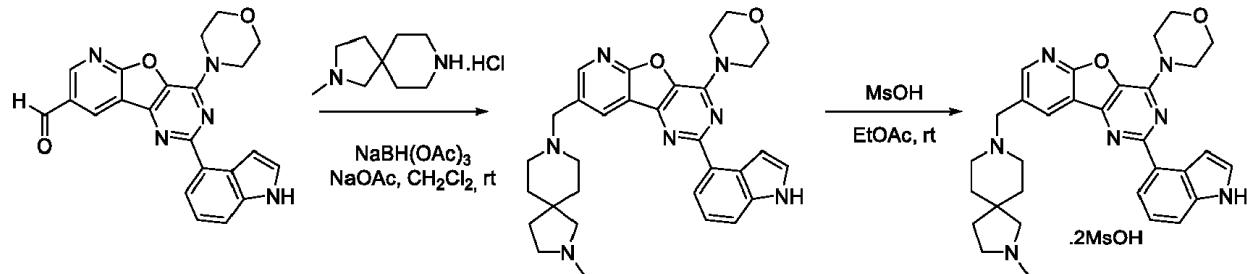
20 Se añadió a una suspensión de intermedio X (100 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 8-oxa-3-azabicielo[3.2.1]octano (112 mg, 0.75 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (62 mg, 0.75 mmol, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL), NaBH (OAc)₃ (106 mg, 0.50 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (10 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL) y luego se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-49:1) produjo el producto C como un sólido blanquecino (116 mg, 93 %).

30 ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ_H: 8.56 (d, J=3.6 Hz, 2H), 8.35 (br. s., 1H), 8.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 4H), 3.89-4.01 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.61 (d, J=10.7 Hz, 2H), 2.40-2.52 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H).

MS (ES⁺) 497.1 (100%, [M+H]⁺).

35 Ejemplo D:

4-(1H-indol-4-il)-12-{(2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)metil}-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



D

5 Se añadió a una suspensión de intermedio X (1.02 g, 2.55 mmol, 1 eq), clorhidrato de 2-metil-2,8-diazaspiro[4,5] decano (1.46 g, 7.66 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (628 mg, 7.66 mmol, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhídrico (100 mL), NaBH (OAc)₃ (1.08g, 5.1mmol, 2eq). La mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL) y luego se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente *in vacuo*. Purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (0:1-4:1) produjo el producto D como un sólido blanco (890 mg, 65 %).

10 ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ_H: 8.60 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.24 (dd, *J*=7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 4H), 3.89-3.99 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.59 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.38-2.50 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.54-1.73 (m, 7H).

15 MS (ES⁺) 538.2 (100%, [M+H]⁺).

15 4-(1H-indol-4-il)-12-({2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}metil)-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazaticiclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; bis(ácido metanosulfónico)

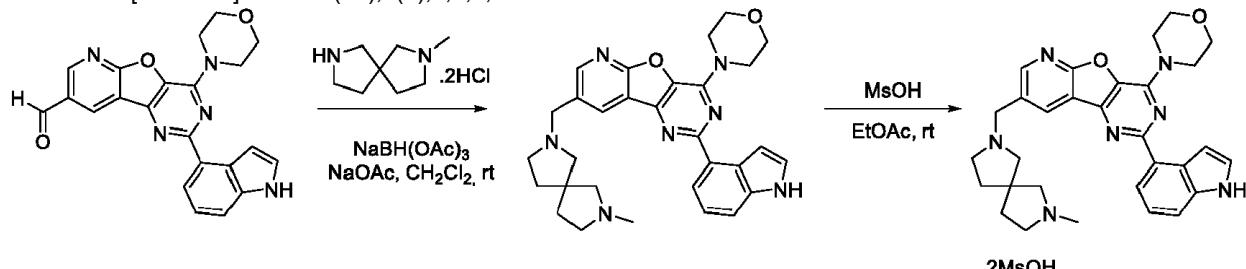
20 Se disolvió el compuesto D (821 mg, 1.52 mmol, 1 equiv.) en EtOAc caliente (400 mL). Una vez enfriado hasta t a, se añadió lentamente una solución de MsOH (218 μL, 3.36 mmol, 2.2 equiv.) en EtOAc (5 mL). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. La suspensión se agitó vigorosamente durante 10 s y luego se dejó reposar a t a durante la noche. Cuando el sólido se asentó, el exceso de sobrenadante se separó por decantación (200 mL) y luego se añadió EtOAc (200 mL). La suspensión se agitó de nuevo y se dejó reposar durante 1 hora. Esta operación se repitió dos veces, luego se eliminó el solvente *in vacuo*. La forma de sal de D se obtuvo como un sólido amarillo (1.037 g, 93 %).

25 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ_H: 11.32 (br. s., 1H), 9.46-10.03 (m, 2H), 8.93 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=7.4, 0.7 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.50 (t, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.24 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 2H), 4.10-4.20 (m, 4H), 3.82-3.91 (m, 5H), 3.54-3.77 (m, 2H), 3.36-3.51 (m, 2H), 3.05-3.25 (m, 3H), 2.89-3.03 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.02-2.17 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 4H).

30 MS (ES⁺) 538.2 (100%, [M-2MsOH+H]⁺).

Ejemplo E:

4-(1H-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazaticiclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



E

35 Se añadió a una suspensión de intermedio X (250 mg, 0.63 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de 2-metil-2,7-diazaespiro[4,4] nonano (400 mg, 1.87 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (305 mg, 3.70 mmol, 6 equiv.) en CH₂Cl₂ anhídrico (20 mL), NaBH (OAc)₃ (265 mg, 1.25 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (10 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL) y luego se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente *in vacuo*. Purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (0:1-4:1) produjo el producto E como un sólido blanco (169 mg, 52 %).

45 ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ_H: 8.58 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.23 (dd, *J*=7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 4H), 3.89-3.99 (m, 4H), 3.72-3.85 (m, 2H), 2.49-2.83 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 1.81-2.06 (m, 4H).

50 MS (ES⁺) 524.1 (100%, [M+H]⁺).

50 4-(1H-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)-6-(morpholin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazaticiclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; bis(ácido metanosulfónico)

Se disolvió el compuesto E (129 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) en EtOAc caliente (50 mL). Una vez que se enfrió a t_a, se añadió lentamente una solución de MsOH (35 μ L, 0.54mmol, 2.2eq) en EtOAc (2 mL). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. La suspensión se agitó vigorosamente durante 10 s y luego se dejó reposar a t_a durante la noche. Cuando el sólido se asentó, el exceso de sobrenadante se separó por decantación (20 mL) y luego se añadió EtOAc (20 mL).

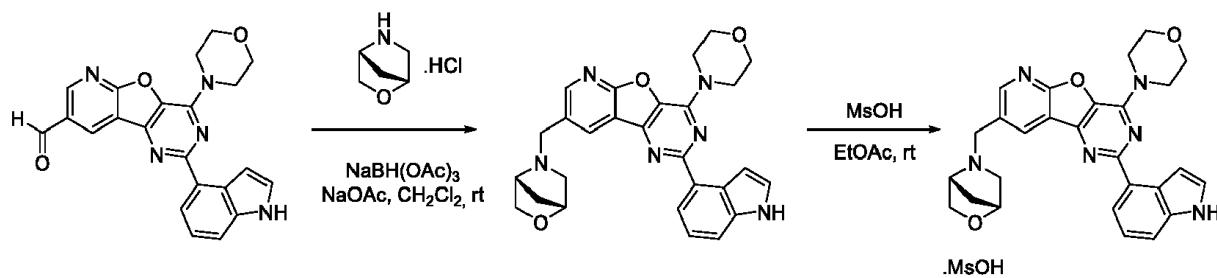
5 La suspensión se agitó de nuevo y se dejó reposar durante 1 h. Esta operación se repitió dos veces, luego se eliminó el solvente *in vacuo*. La forma de sal de E se obtuvo como un sólido amarillo (173 mg, 98 %).

10 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ _H: 11.33 (br. s., 1H), 10.39 (br. s., 1H), 9.72-10.12 (m, 1H), 8.73-9.09 (m, 2H), 8.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.41-7.63 (m, 3H), 7.24 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.53-4.87 (m, 2H), 4.10-4.22 (m, 4H), 3.79-3.93 (m, 4H), 3.32-3.77 (m, 6H), 2.99-3.29 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.87-2.22 (m, 3H).

15 MS (ES⁺) 524.5 (100%, [M-2MsOH+H]⁺).

Ejemplo F:

15 4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicielo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazaticiclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



20 Se añadió a una suspensión de intermedio X (200mg, 0.50mmol, 1equiv.), clorhidrato de (1R,4R)-2-oxa-5-azabicielo[2.2.1]heptano (204 mg, 1.50 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (123 mg, 1.5 mmol, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhídrico (10 mL), NaBH (OAc)₃ (160 mg, 0.76 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t_a durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-9:1) produjo el producto F como un sólido blanco (141.1 mg, 59 %).

25 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ _H: 8.64 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.23 (dd, J=7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.93-3.97 (m, 4H), 3.68 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.93 (dd, J=10.0, 1.5 Hz, 1H), 2.62 (d, J=10.2 Hz, 1H), 1.95 (dd, J=9.8, 1.9 Hz, 1H), 1.79 (dt, J=9.8, 1.1 Hz, 1H).

30 MS (ES⁺) 483.1 (100 %, [M+H]⁺).

35 4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicielo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazaticiclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico

40 Se disolvió el compuesto F (141 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.) en EtOAc caliente (100 mL) y luego se trató con 0.87 mL de una solución de MsOH 0.308 M en EtOAc con agitación vigorosa. La mezcla se dejó reposar durante la noche. Se decantó el exceso de sobrenadante (utilizando una pipeta Pasteur pequeña) y se añadió más EtOAc (50 mL). La suspensión se agitó vigorosamente una vez más y luego se dejó reposar a t_a durante la noche. Se decantó nuevamente el exceso de sobrenadante y se eliminó el solvente *in vacuo*. El sólido resultante se secó en un horno de vacío a 40 °C. La forma de sal de F se obtuvo como un sólido amarillo (160 mg, 95 %).

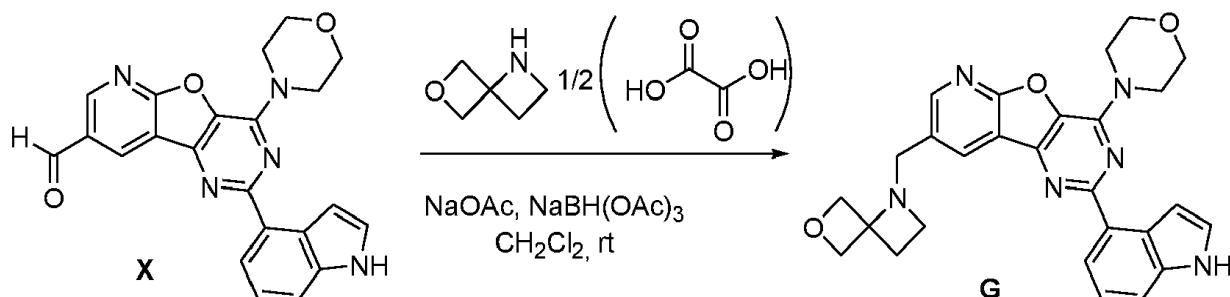
45 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ _H: 11.33 (br. s., 1H), 9.65-10.16 (m, 1H), 9.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.83-8.90 (m, 1H), 8.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=13.1, 4.5 Hz, 1H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 4H), 3.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.88 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.78 (dd, J=9.5, 1.4 Hz, 1H), 3.31-3.38 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02-2.18 (m, 1H).

50 MS (ES⁺) 483.2 (100 %, [M-MsOH+H]⁺).

Ejemplo G

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

5



Se suspendieron intermedio X (125 mg, 0.31 mmol), hemioxalato de 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano (134 mg, 0.93 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (76 mg, 0.93 mmol, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ (16 mL) a t. La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego NaBH (OAc)₃ (131 mg, 0.62 mmol, 2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a t durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se repartió con NaOH 0.5 N (8 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera al 50 % (5 mL) y luego se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente *in vacuo*. El residuo se disolvió en DMSO (2 mL) y se purificó mediante LCMS preparativa básica para producir G como un sólido blanco (48 mg, 32 %).

10

15 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ_H: 11.30 (br s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.55 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.08-4.17 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.81-3.91 (m, 4H), 3.03 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J=6.7 Hz, 2H).

20 MS (ES⁺) 483.3 (100%, [M+H]⁺).

20 Datos biológicos

A continuación se enumeran los datos de inhibición de la selectividad de la forma de plegamiento frente a las isoformas de PI3K de clase I, según se determina usando un ensayo bioquímico HTRF realizado en Reaction Biology Corp.

25

Ejemplo	Pliegue IC ₅₀			
	p110b/p110a	p110b/p110c	p110d/p110a	p110d/p110c
A	*	**	*	**
B	**	**	**	**
C	*	**	**	**
D	**	**	**	**
E	**	**	**	**
F	*	*	**	**
G	*	**	**	**

Llave : * = ≥ 10x ≥ 50x; ** = > 50x

Datos comparativos farmacocinéticos de roedores

30 Los compuestos divulgados tienen una mayor biodisponibilidad y/o una eliminación reducida (datos a continuación para ratones).

Ejemplo A

35 Se utilizó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y la depuración, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;

- Cepa = CD1;
- n = 3 ratones macho por punto de tiempo por ruta;
- Muestreo de sangre terminal en 8 puntos temporales (5 min, 10 min, 0.5 h, 1 h, 3 h, 6hr, 8 h y, 24 h);
- Recolección de plasma, bioanálisis y reporte de parámetros farmacocinéticos.

5

Formulación: 10 % DMSO, 90 % solución salina

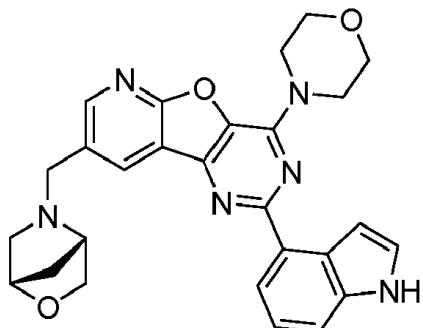
Dosificación: 10 mg/kg VO y 5 mg/kg i.v.

10 Resumen de PK plasmática:

Parámetros - IV, 5 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
t _{1/2} (h)	1.3
T _{máx} (h)	0.08
C _{máx} (ng/mL)	2640
ABC _{último} (h*ng.mL)	3905
ABC _{todo} (h*ng/mL)	3905
ABC _{inf} (h*ng/mL)	3946
Depuración (mL/h/Kg)	1267
Vd (mL/kg)	2441

Parámetros - PO, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
t _{1/2} (h)	1.3
T _{máx} (h)	1.00
C _{máx} (ng/mL)	1973
ABC _{último} (h*ng/mL)	5625
ABC _{todo} (h*ng/mL)	5625
ABC _{inf} (h* ng/mL)	5822
F	73.77 %

Ejemplo A



15

Biodisponibilidad oral (F) = 74 %

Depuración= 21 mL/min/kg

20 Ejemplo B

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

- Especie = ratón macho;
 - Deformación = Balb/c;
 - 18 ratones macho se dividieron en dos grupos Grupo 1 (3 mg/kg; I.V.), Grupo 2 (10 mg/kg; P.O.) con cada grupo compuesto por nueve ratones;
- 5 • Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 60 µl) del plexo retroorbital bajo anestesia ligera con isoflurano de modo que las muestras se obtuvieron antes de la dosis, 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 24 h (i.v.) y antes de la dosis, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h (P.O.);
- 10 • Las muestras de sangre se recogieron de un conjunto de tres ratones en cada momento en un tubo de microcentrifuga etiquetado que contenía K2EDTA como anticoagulante;
- 10 • Las muestras de plasma se separaron por centrifugación de sangre entera y se almacenaron por debajo de -70 °C hasta el bioanálisis;
- 15 • Todas las muestras se procesaron para el análisis mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo (ACN) y se analizaron con el método LC/MS/MS adecuado (LLOQ: 2.02 ng/mL);
- 15 • Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando la herramienta de análisis no compartimental de Phoenix WinNonlin (Versión 6.3).

Formulación:

20 Se les administró a los animales del Grupo 1 por vía intravenosa la formulación de solución del Ejemplo B en Propilenglicol al 20 %, PEG 400 al 50 % y 30 % de (HPβCD al 20 % en agua) a través de la vena de la cola a una dosis de 3 mg/kg.

25 Se les administró a los animales del Grupo 2 la formulación de solución oral del Ejemplo B en Propilenglicol al 20 %, PEG 400 al 50 % y al 30 % (HPβCD al 20 % en agua) a una dosis de 10 mg/kg;

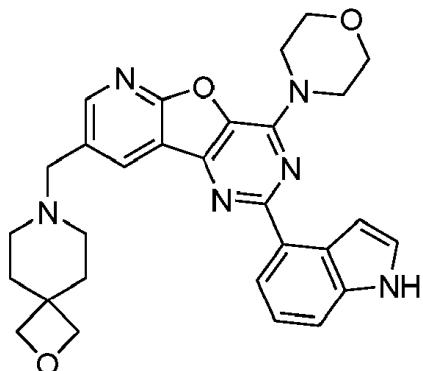
Dosificación: 10 mg/kg VO y 3 mg/kg i.v.

Resumen de PK plasmática:

Parámetros - IV, 3 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
t _{1/2} (h)	1.23
C _{máx} (ng/mL)	621.42
ABC _{último} (h*ng.mL)	1512.20
ABC _{inf} (h*ng/mL)	1512.20
Depuración (mL/h/Kg)	1983.6
V _{ss} (L/Kg)	5.51

Parámetros - PO, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
T _{máx} (h)	1.00
C _{máx} (ng/mL)	779.58
ABC _{último} (h*ng/mL)	3725.56
ABC _{inf} (h* ng/mL)	4103.86
F	74 %

Ejemplo B



Biodisponibilidad oral (F) = 74 %

Depuración= 33 mL/min/kg

5

Ejemplo G

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

- 10
- Especie = ratón macho;
 - Deformación = Balb/c;
 - 18 ratones macho se dividieron en dos grupos Grupo 1 (3 mg/kg; I.V.), Grupo 2 (10 mg/kg; P.O.) con cada grupo compuesto por nueve ratones;
 - 15 • Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 60 µl) del plexo retroorbital bajo anestesia ligera con isoflurano de modo que las muestras se obtuvieron antes de la dosis, 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 24 h (i.v.) y antes de la dosis, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h (P.O.);
 - Las muestras de sangre se recogieron de un conjunto de tres ratones en cada momento en un tubo de microcentrifuga etiquetado que contenía K2EDTA como anticoagulante;
 - 20 • Las muestras de plasma se separaron por centrifugación de sangre entera y se almacenaron por debajo de -70 °C hasta el bioanálisis;
 - Todas las muestras se procesaron para el análisis mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo (ACN) y se analizaron con el método LC/MS/MS adecuado (LLOQ: 2.47 ng/mL);
 - 25 • Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando la herramienta de análisis no compartimental de Phoenix WinNonlin (Versión 6.3).

Formulación:

30 Se les administró a los animales del Grupo 1 por vía intravenosa la formulación de solución del Ejemplo G en NMP al 5 %, solutol HS-15 al 5 % en solución de HPβCD al 90 % (HPβCD al 20 % en agua RO) a una dosis de 3 mg/kg.

Se les administró a los animales del Grupo 2 por vía oral una formulación de solución de 10 mg/kg del Ejemplo G en NMP al 5 %, solutol HS-15 al 5 % en solución de HPβCD al 90 % (HPβCD al 20 % en agua RO)

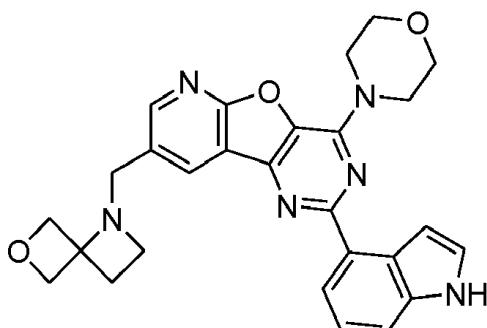
35 Dosisificación: 10 mg/kg VO y 3 mg/kg i.v.

Resumen de PK plasmática:

Parámetros - IV, 3 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
t _{1/2} (h)	0.59
C _{máx} (ng/mL)	2205.80
ABC _{último} (h*ng.mL)	1918.37
ABC _{inf} (h*ng/mL)	1935.24
Depuración (mL/h/Kg)	1550.4
V _{ss} (L/Kg)	1.25

Parámetros - PO, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
T _{máx} (h)	0.25
C _{máx} (ng/mL)	833.35
ABC _{último} (h*ng/mL)	1892.53
ABC _{inf} (h* ng/mL)	2144.97
F	30 %

Ejemplo G



5

Biodisponibilidad oral (F) = 30 %

Depuración = 26 mL/min/kg

10

Ejemplo Comparativo (Ejemplo I en el documento WO2011/021038)

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

15

- Especie = ratón macho;
- Cepa = CD1;
- n=3 ratones macho por punto de tiempo por ruta;
- Muestreo de sangre terminal en 8 puntos temporales (5 min, 10 min, 0.5 h, 1 h, 3 h, 6hr, 8 h y, 24 h);
- Recolección de plasma, bioanálisis y reporte de parámetros farmacocinéticos.

20 Formulación: 10 % DMSO, 90 % solución salina

25 Dosificación: 10 mg/kg VO y 5 mg/kg i.v.

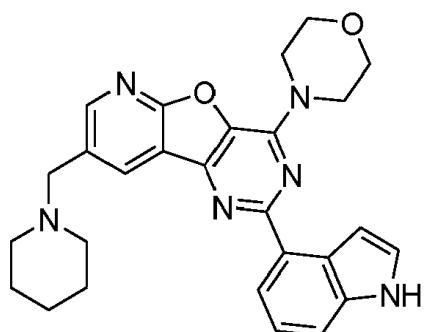
Resumen de PK plasmática:

Parámetros - IV, 5 mg/kg	Valor - Sal de mesilato	Valor - Sal HCl
t _{1/2} (h)	1.6	7.6
T _{máx} (h)	0.08	0.08
C _{máx} (ng/mL)	1618	1712
ABC _{último} (h*ng.mL)	1245	1479
ABC _{todo} (h*ng/mL)	1245	1479
ABC _{inf} (h*ng/mL)	1261	1515
Depuración (mL/h/Kg)	3966	3300
Vd (mL/kg)	4601	10063

Parámetros - PO, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato	Valor - Sal HCl
t _{1/2} (h)	1.9	1.8
T _{máx} (h)	1.0	1.0
C _{máx} (ng/mL)	212	322
ABC _{último} (h*ng/mL)	657	849
ABC _{todo} (h*ng/mL)	657	849
ABC _{inf} (h* ng/mL)	700	896
F	27.8 %	29.6 %

Ejemplo I en el documento WO2011/021038 (Comparativo) - forma de sal de mesilato

5



Biodisponibilidad oral (F) = 28 %

10 Depuración = 66 mL/min/kg

Resumen

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

15

Datos de combinación

Introducción

20 Se proporcionan datos para un estudio de combinación *in vitro* a continuación.

Se probaron los efectos sobre el crecimiento de un panel de líneas de cáncer de un inhibidor de PI3K-p110 β/δ que es el Ejemplo A como se divulga en el presente documento (denominado en esta sección experimental como "Compuesto A") solo o en combinación con los siguientes agentes:

25

- i. PS-341 (bortezomib), un inhibidor del proteasoma
- ii. LY2584702, un inhibidor de p70S6K

- iii. PCI-32765 (Ibrutinib), un inhibidor de la familia BTK y Tec
- IV. AZD6244 (Selumetinib), un inhibidor de MEK1

5 Materiales y métodos

5 Ensayo de proliferación

Se probaron 21 líneas de células en paralelo 22RV1, 786O, A375, DLD1, DU145, EJ28, GRANTA-519, KASUMI-1, L-363, MDA-MB-231, MDA-MB-468, MINO, PANC1, PC-3, SF268, SK-MEL-28, SU-DHL-6, U87MG, UMUC3, UO31 y WSU-NHL. El crecimiento celular y el tratamiento se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos CELLSTAR®(Greiner Bio-One, Alemania). Las células se recogieron de cultivos en fase exponencial mediante trিপsinización y se sembraron en 190 µL de medio a densidades de siembra óptimas. 48 horas más tarde, las células se trataron con medio que contenía 10 µL de compuesto concentrado 20x (lo que dio como resultado una concentración final de DMSO del 0.1 %). Las células se dejaron crecer a 37 °C durante 72 horas. Además, las placas de control con células se analizaron después de 48 horas (T_0 , en el momento cero, es decir, antes del tratamiento). La viabilidad celular se determinó usando un ensayo de tinción de proteínas totales con sulforhodamina B (SRB). Brevemente, después del tratamiento, se aspiró el medio y se fijaron las células a la superficie mediante la adición de TCA al 10 %. Después de una hora de incubación a 4 °C, las placas se lavaron dos veces con 400 µL de agua desionizada y se secaron. A continuación, las células se tiñeron con 100 µL de SRB al 0.04 % p/v. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 30 min y se lavaron seis veces con ácido acético al 1 % para eliminar la mancha no unida. Las placas se dejaron secar a temperatura ambiente y la SRB unida se solubilizó con 100 µL de base Tris 10 mM. La medición de la densidad óptica se realizó a 492, 520 y 560 nm utilizando un lector de placas Victor-2 (Perkin Elmer).

25 Análisis de los datos

Se sustrajo la densidad óptica de fondo promedio (derivada de placas y pocillos que contenían medio sin células) de los valores de control apropiados (que contenían células sin adición de un fármaco), de los valores que representaban las células tratadas con el agente y de los valores de los pocillos que contenían células en el momento cero. Los cálculos de ajuste de curvas no lineales se realizaron utilizando algoritmos y herramientas de visualización desarrollados en Oncolead. Los cálculos incluyeron las curvas de respuesta a la dosis con la línea de mejor aproximación, un intervalo de confianza del 95% para el efecto del 50 % (IC_{50}) y la concentración de agentes de prueba dando un valor de % T/C de 50 %, o 50 % de inhibición del crecimiento (IC_{50}), y un valor de % T/C del 10 % o 90 % de inhibición del crecimiento (IC_{90}). Los valores IC_{50} , IC_{90} , GI_{50} , GI_{90} y TGI se calcularon automáticamente. Todos los valores se transformaron en log10 para el análisis de puntuación z realizado utilizando un software patentado desarrollado en Oncolead integrado como una herramienta de análisis de base de datos. La evaluación se diseñó para identificar posibles combinaciones sinérgicas utilizando CI, Bliss y la indexación más alta de un solo agente (HSA). Los datos se trazan como isobogramas de aditividad de Loewe o cálculos de independencia de Bliss.

40 Resultados

Combinación de compuesto A y bortezomib

45 Se probaron los efectos sobre el crecimiento de células cancerosas del Compuesto A inhibidor de PI3K-p110β/δ solo o en combinación con el inhibidor de proteasoma bortezomib en un panel de 21 líneas de células cancerosas en un estudio de matriz de respuesta a la dosis. La independencia de Bliss promediada (en todas las concentraciones probadas) sugirió poca o ninguna sinergia o antagonismo potencial aparente en las líneas de células probadas.

50 Compuesto A- combinación LY2584702

55 Se probaron los efectos sobre el crecimiento de células cancerosas del Compuesto A inhibidor de PI3K-p110β/δ solo o en combinación con el inhibidor de p70S6K LY2584702 en un panel de 21 líneas de células cancerosas en un estudio de matriz de respuesta a la dosis. La independencia de Bliss promediada (en todas las concentraciones probadas) sugirió un efecto sinérgico limitado en la inhibición del crecimiento de las células MINO, U87MG, UO31 y SK-MEL-28 al combinar el Compuesto A y LY2584702. No se observó sinergia o antagonismo potencial en las otras líneas de células probadas.

Combinación de compuesto A-ibrutinib

60 Se probaron los efectos sobre el crecimiento de células cancerosas del Compuesto A inhibidor de PI3K-p110β/δ solo o en combinación con el inhibidor de BTK ibrutinib en un panel de 21 líneas de células cancerosas en un estudio de matriz de respuesta a la dosis. La independencia promedio de Bliss (en todas las concentraciones probadas) sugirió un efecto sinérgico sobre la inhibición del crecimiento de las líneas de células hematológicas MINO, SU-DHL-6 y WSU-NHL y, además, un efecto sinérgico sobre la inhibición del crecimiento de 786-O, DU-145, MDA-MB-468 y células tumorales sólidas DLD1 al combinar el Compuesto A e ibrutinib. No se observó sinergia o antagonismo potencial en las otras líneas de células probadas.

Compuesto A combinación de selumetinib

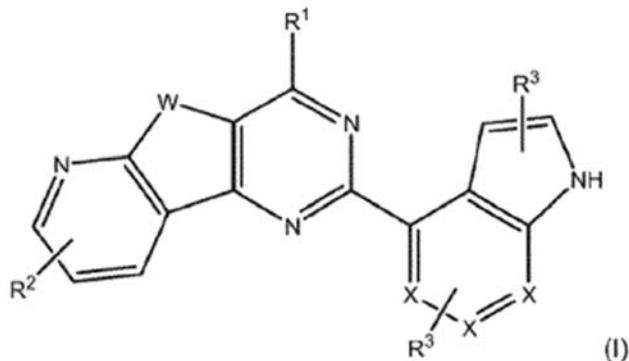
Se probaron los efectos sobre el crecimiento de células cancerosas del Compuesto A inhibidor de PI3K-p110 β/δ solo o en combinación con el inhibidor de MEK selumetinib en un panel de 21 líneas de células cancerosas en un estudio de matriz de respuesta a la dosis. La independencia promedio de Bliss (en todas las concentraciones probadas) sugirió un efecto sinérgico en la inhibición del crecimiento de las células EJ28, DU-145, UO31, SK-MEL-28, 786-O, WSU-NHL, MDA-MB-231 y PANC1 cuando se combinaron el Compuesto A y selumetinib. No se observó sinergia o antagonismo potencial en las otras líneas de células probadas.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un segundo agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la vía de transducción de señales, inmunoterapéuticos tumorales, agentes que inhiben la familia de proteínas BCL2, agentes inhibidores de Mcl-1, inhibidores de proteasoma, inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), inhibidores de aromatasa, abiraterona y ARN-509:

Fórmula (I)



- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

W es O, NH, N-(alquilo C₁-C₁₀) o S;
 cada X es independientemente CH o N;
 R¹ es un heterociclo opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado de N u O;
 15 R² es LY;
 cada L es un enlace directo, alquíleno C₁-C₁₀, alquenileno C₂-C₁₀ o alquinileno C₂-C₁₀ ;
 Y es un heterociclo de 5 miembros no aromático fusionado, con puente o espirocíclico opcionalmente sustituido que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N u O;
 20 cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, halógeno, fluoro alquilo C₁-C₁₀, alquilo OC₁-C₁₀, alquilo NH-C₁-C₁₀, alquilo SC₁-C₁₀, O-fluoro alquilo C₁-C₁₀, NH-acilo, alquilo NH-C(O)-NH-C₁-C₁₀, alquilo C(O)-NH-C₁-C₁₀, arilo o heteroarilo;
 los inhibidores de la vía de transducción de señales se seleccionan de Ibrutinib, CC-292, CNX-774, CG11746, LFM-A13, RN486, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannol, PRT062607, BMX-IN-1, Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016, Trastuzumab, Cetixumab, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932, Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM3064816, Golvatinibmax, ZM333max, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, 25 Regorafenib, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074, CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tyrphostin, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU33b-68, PD15, Bezugab-68, 3, Ranibizumab, LY2584702, BID1870, PF-4708671, AT7867, AT13148, Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotarolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121, AZD2014, INK128, Votafolímus, 30 Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimétinib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-7338, Imatinib, 8PD, Redametinib Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn, SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, 35 Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinib, Go6976, AG-490, Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154 y Gandotinib; los inmunoterapéuticos tumorales se seleccionan de NLG919, INCB024360, Indoximod, Lenalidomide, Pomalidomide, Thalidomide, Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A e Ipilimumab;

40 45 los agentes que inhiben la familia de proteínas BCL2 se seleccionan de ABT-737, ABT-263, Obatoclax, Venetoclax, Sabutoclax, AT101, HA14-1 y BAM7; los agentes inhibidores de Mcl-1 son UMI-77;

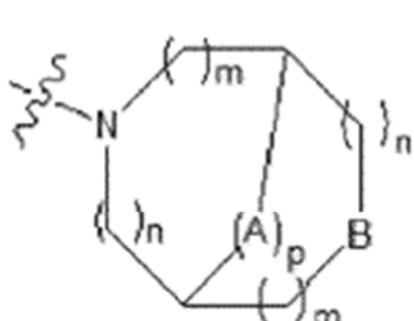
- los inhibidores del proteasoma se seleccionan de Carfilzomib, Bortezomib, MG-132, MLN9708, Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770 y Celastrol;
- los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) se seleccionan de Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Inipararib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328, y A-966492; y
- 5 los inhibidores de la aromatasa se seleccionan de Letrozol y Anastrazol.
2. Un kit que comprende al menos un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un segundo agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la vía de transducción de señales, inmunoterapéuticos tumorales, agentes que inhiben la familia de proteínas BCL2, agentes que inhiben Mcl-1, inhibidores de proteasoma, inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), inhibidores de aromatasa, abiraterona y ARN-509, como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia, en donde:
- 10 los inhibidores de la vía de transducción de señales se seleccionan de Ibrutinib, CC-292, CNX-774, CG11746, LFM-A13, RN486, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannol, PRT062607, BMX-IN-1, Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016, Trastuzumab, Cetixumab, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932, Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM3064816, Golvatinibmax, ZM333max, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, 20 Regorafenib, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074, CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tyrphostin, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU33b-68, PD15, Bezugab-68, 3, Ranibizumab, LY2584702, BID1870, PF-4708671, AT7867, AT13148, Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotarolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121, AZD2014, INK128, Voxtalisib, Ridafololimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, 25 AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetonib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-7338, Imatinib, 8PD, Redametinib Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn, SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, 30 Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinic, Go6976, AG-490, Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154 y Gandotinib;
- los inmunoterapéuticos tumorales se seleccionan de NLG919, INCB024360, Indoximod, Lenalidomide, Pomalidomide, Thalidomide, Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A e Ipilimumab;
- 35 los agentes que inhiben la familia de proteínas BCL2 se seleccionan de ABT-737, ABT-263, Obatoclax, Venetoclax, Sabutoclax, AT101, HA14-1 y BAM7;
- los agentes inhibidores de Mcl-1 son UMI-77;
- los inhibidores del proteasoma se seleccionan de Carfilzomib, Bortezomib, MG-132, MLN9708, Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770 y Celastrol;
- 40 los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) se seleccionan de Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Inipararib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328, y A-966492; y
- los inhibidores de la aromatasa se seleccionan de Letrozol y Anastrazol.

- 45 3. La composición o kit de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que R¹ está representado por cualquiera de las siguientes estructuras:

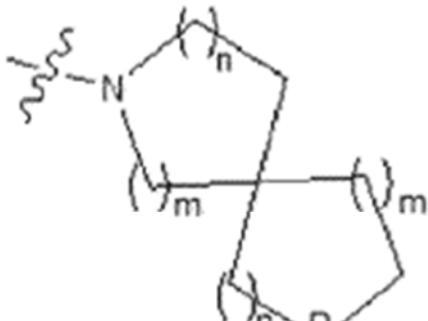


- 50 4. La composición o kit de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que R¹ es morfolina
5. La composición o kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que W es O o S, preferiblemente en la que W es O.
6. La composición o kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que X es CH, y/o en la que R³ es H.
- 55 7. La composición o kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que L es alqueno C₁-C₁₀, preferiblemente metileno.
8. La composición o kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, Y contiene uno o dos heteroátomos, preferiblemente dos heteroátomos.

9. La composición o kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que Y se selecciona de:



Fórmula A



Fórmula B

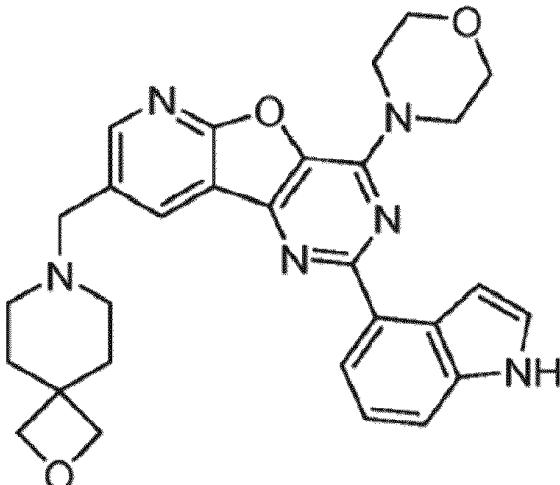
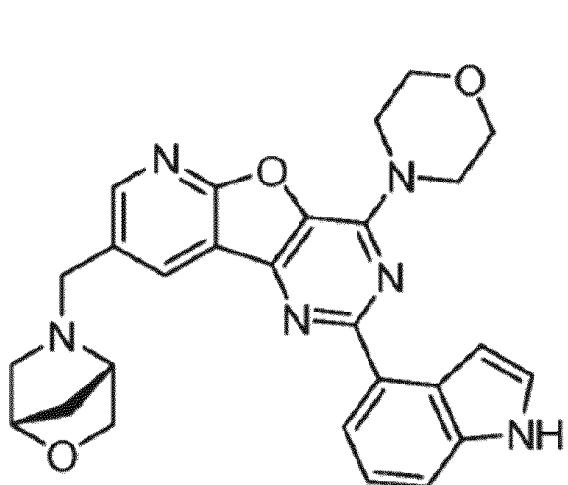
5

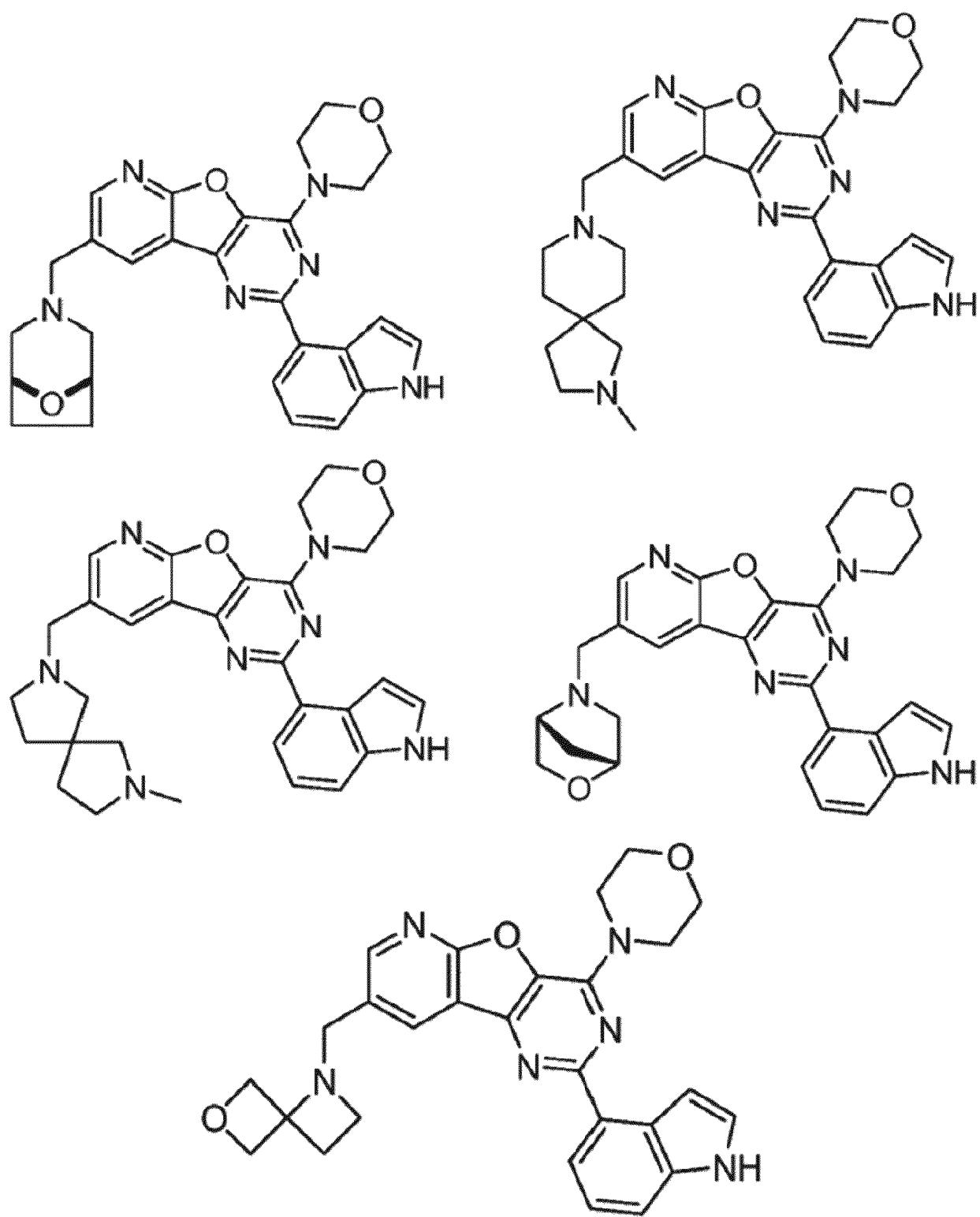
en la que:

A se selecciona de O, S, NR⁴ o alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂-C₃ o alquinileno C₂-C₃ ;
10 B es NR⁴, O o CH₂;
en la que R⁴ es H o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀ ;
p se selecciona de 0 o 1;
cada m se selecciona independientemente de 0, 1 o 2; y
cada n se selecciona independientemente de 1, 2 o 3.

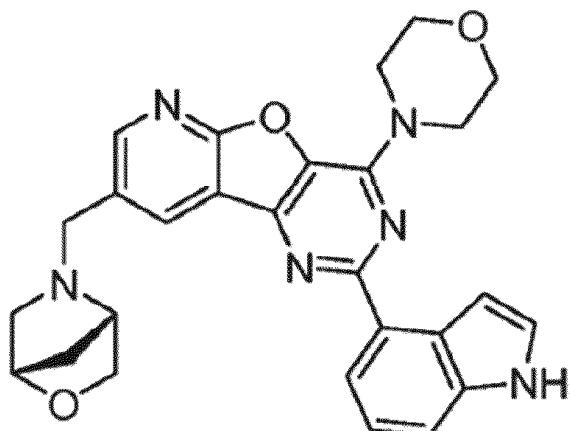
15 10. La composición o kit de acuerdo con la reivindicación 9, en la que A es O o alquíleno C₁-C₃, preferiblemente metileno, y/o en la que B es O o CH₂, preferiblemente O.

20 11. Una composición o kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (I) se ilustra mediante cualquiera de las siguientes estructuras:





preferiblemente en la que el compuesto de fórmula (I) es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 12. Una composición o kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el segundo agente se selecciona de un inhibidor de proteasoma, un inhibidor de p70S6K, un inhibidor de la familia BTK y Tec y un inhibidor de MEK1, preferiblemente en el que el segundo agente se selecciona de Bortezomib, LY2584702, Ibrutinib y Selumetinib.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende una composición o kit como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
 14. Una composición o kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en terapia.
- 15 15. Una composición o kit para usar de acuerdo con la reivindicación 14, en la que la terapia es de cáncer, preferiblemente en la que el cáncer involucra un tumor sólido o es un cáncer hematológico.
 16. Una composición o kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el cáncer es una leucemia o un tumor sólido negativo para PTEN.