



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 674 705**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 35/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2014 PCT/US2014/016643**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14130375**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2014 E 14754663 (4)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2958564**

---

⑮ Título: **Compuestos heteroaromáticos como moduladores de la quinasa PI3**

⑯ Prioridad:

**21.02.2013 US 201361767721 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.07.2018**

⑮ Titular/es:

**CALITOR SCIENCES, LLC (50.0%)**  
**107 S Via El Toro**  
**Newbury Park, CA 91320, US y**  
**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (50.0%)**

⑯ Inventor/es:

**XI, NING**

⑯ Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 674 705 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heteroaromáticos como moduladores de la quinasa PI3

5 **Referencia cruzada a la solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica las ventajas de la solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 61/767.721, presentada el 21 de febrero de 2013.

10 **Campo de la invención**

La invención divulgada en el presente documento se refiere al campo de las proteínas quinasas y a los inhibidores de las mismas. En particular, la invención se refiere a los moduladores de las rutas de señalización de las fosfatidilinositol 3-quininas (quininas PI3 o PI3K), y a los métodos de uso de las mismas.

15 **Antecedentes de la invención**

Se ha descubierto que las fosfoinositido 3-quininas (quininas PI3 o PI3K), una familia de quinasas lipídicas, tienen papeles reguladores clave en muchos procesos celulares incluyendo la supervivencia, proliferación, y diferenciación 20 celular. Como efectores principales posteriores de los receptores de las tirosina quinasas (RTK) y receptores acoplados a la proteína G (GPCR), PI3K transduce señales de diversos factores de crecimiento y citoquininas a mensajes intracelulares, generando fosfolípidos, que activan la serina-treonina proteína quinasa AKT (conocida también como proteína quinasa B (PKB)) y otras rutas efectoras posteriores. El supresor tumoral o PTEN (homólogo 25 de fosfatasa y tensina) es el regulador negativo más importante de la ruta de señalización de PI3K ("Small-molecule inhibitors of the PI3K signaling network" Future Med. Chem., 2011, 3, 5, 549-565).

La ruta de la fosfoinositido 3-quinina (PI3K) es una importante ruta de transducción de la señal comúnmente activada en el cáncer. La ruta de PI3K activada conduce a la fosforilación de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) para generar fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). PIP3 se puede desfosforilar por el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), que termina con la señalización de PI3K. La acumulación de PIP3 activa una cascada de señalización que se inicia con la fosforilación (activación) de la proteína serina-treonina quinasa AKT a treonina 308 por la quinasa 1 dependiente de fosfoinositido (PDK1). La AKT fosforilada activa la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), que conduce a la fosforilación de sus dianas posteriores.

35 Existen tres clases de PI3K, con diferentes estructuras y características. La clase I puede subdividirse además en clase la y clase Ib. Las clases II PI3K son proteínas grandes (170-210 kDa) que tienen unos dominios catalíticos que median la unión calcio/lípido en las isoformas de la proteína quinasa C clásicas. Las clases III PI3K están tipificadas por la proteína de levadura codificada por el gen VPS34 y fosforilan solo PtdIns para producir PtdIns(3)P y se cree que regulan el transporte en vesículas ("Targeting PI3K signaling in cancer: opportunities, challenges and limitations" 40 Nature Review Cancer, 2009, 9, 550).

Las clases la PI3K (PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  y PI3K $\delta$ ) comprenden heterodímeros entre una subunidad catalítica p110 (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\gamma$  y p110 $\delta$  respectivamente), y una subunidad adaptadora reguladora p85 (es decir, p85 $\alpha$ , p85 $\beta$ , p55 $\alpha$ , p55 $\beta$  y p50 $\alpha$ ). subunidad p110 catalítica utiliza ATP para fosforilar PtdIns, PtdIns4P y PtdIns(4,5)P2. La 45 importancia de las clases la PI3K en cáncer se confirmó por el descubrimiento de que el gen de la isoforma  $\alpha$  de la subunidad catalítica PI3K (PIK3CA), que codifica p110 $\alpha$ , está frecuentemente mutado o amplificado en numerosos tumores humanos tales como cáncer de ovario (Campbell et al., Cancer Res., 2004, 64, 7678-7681; Levine et al., Clin. Cancer Res., 2005, 11, 2875-2878; Wang et al., Hum. Mutat., 2005, 25, 322; Lee et al., Gynecol. Oncol., 2005, 97, 26-34), cáncer de cuello de útero, cáncer de mama (Bachman et al., Cancer Biol., Ther., 2004, 3, 772-775; Levine et al., citado anteriormente; Li et al., Breast Cancer Res. Treat., 2006, 96, 91-95; Saal et al., Cancer Res., 2005, 65, 2554-2559; Samuels y Velculescu, Cell Cycle, 2004, 3, 1221-1224), cáncer colorrectal (Samuels et al., Science, 2004, 304, 554; Velho et al., Eur. J. Cancer, 2005, 41, 1649-1654), cáncer endometrial (Oda et al., Cancer Res., 2005, 65, 10669-10673), carcinomas gástricos (Byun et al., M. J. Cancer, 2003, 104, 318-327; Li et al., citado 50 anteriormente; Velho et al., citado anteriormente; Lee et al., Oncogene, 2005, 24, 1477-1480), carcinoma hepatocelular (Lee et al., id), cáncer de pulmón microcítico y no microcítico (Tang et al., Lung Cancer 2006, 51, 181-191; Massion et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2004, 170, 1088-1094), carcinoma de tiroides (Wu et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90, 4688-4693), leucemia mielógena aguda (LMA) (Sujobert et al., Blood, 1997, 106, 1063-1066), leucemia mielógena crónica (LMC) (Hickey et al., J. Biol. Chem., 2006, 281, 2441-2450), y glioblastomas (Hartmann et al., Acta Neuropathol (Berl), 2005, 109, 639-642; Samuels et al., anteriormente).

60 mTOR es una serina-treonina quinasa muy conservada con actividad quinasa lipídica y participa como efecto en la ruta PI3K/AKT. mTOR existe en dos complejos distintos, mTORC1 y mTORC2, y tiene un importante papel en la proliferación celular controlando la disponibilidad de nutrientes y los niveles de energía celular. Las dianas posteriores de mTORC1 son la quinasa 1 de la proteína ribosómica S6 y el factor de inicio de la traducción eucariota 4E-proteína de unión 1, ambos cruciales para la regulación de la síntesis de proteínas. ("Present and future of PI3K pathway inhibition en cancer: perspectives and limitations" Current Med. Chem., 2011, 18, 2647-2685).

El conocimiento acerca de las consecuencias de la señalización de mTOR desregulada para la tumorigénesis procede principalmente de estudios de perturbación farmacológica de mTOR por rapamicina y sus análogos, tales como temsirolimus (CCI-779) y everolimus (RAD001). Se ha descubierto que rapamicina inhibe mTOR e induce por tanto la detención G1 y la apoptosis. Se ha descubierto que el mecanismo de inhibición del crecimiento de rapamicina estaba relacionado con la formación de complejos de rapamicina con la proteína 12 de unión a FK (FKBP-12). Estos complejos se unen a continuación con alta afinidad a mTOR, evitando la activación y dando como resultado la inhibición de la traducción de la proteína y el crecimiento celular. Los efectos celulares de la inhibición de mTOR son incluso más pronunciados en células con inactivación simultánea de PTEN. Posteriormente se ha identificado la actividad antitumoral de la rapamicina, y numerosos análogos de rapamicina tales como temsirolimus y everolimus se han autorizado por la US Food and Drug Administration para el tratamiento de determinados tipos de cánceres.

A la vista del importante papel de la PI3K y mTOR en procesos biológicos y patologías, son deseables inhibidores de estas quinasas ("Phosphatidylinositol 3-kinase isoforms asa novel drug targets" Current Drug Targets, 2011, 12, 1056-1081; "Progress en the preclinical discovery and clinical development of class I and dual class I/IV fosfoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitors" Current Med. Chem., 2011, 18, 2686-2714).

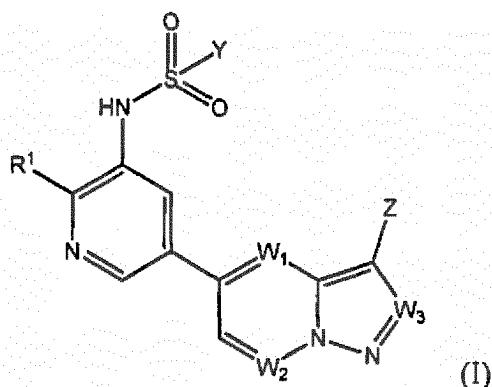
### Sumario de la invención

20 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Lo siguiente resume solo determinados aspectos de la invención. Estos aspectos y otros aspectos y las realizaciones se describen más completamente a continuación. En caso de discrepancia entre lo que expresa la divulgación de esta memoria descriptiva y las referencias, prevalecerá lo que expresa la divulgación de esta memoria descriptiva.

30 Se proporcionan en el presente documento compuestos que inhiben, regulan, y/o modulan PI3K y/o mTOR, y son útiles en el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en seres humanos. Se proporcionan también en el presente documento métodos de preparación del compuesto, dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas en seres humanos y las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

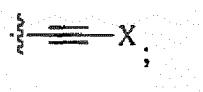
Se divultan en el presente documento compuestos que tienen Fórmula (I):



35

o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un solvato, o una sal farmacéutica de los mismos, en la que cada uno de Y, R<sup>1</sup>, Z, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> y W<sub>3</sub> es como se define en el presente documento.

40 En determinadas divulgaciones, cada uno de W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> y W<sub>3</sub> es independientemente N o CR<sup>c</sup>; Z es D, CN, N<sub>3</sub>, o



45 45 X es H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup>, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo de 5-10 miembros;

Y es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que

5 comprende 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup>, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo de 5-10 miembros;

10 R<sup>1</sup> es H, D, Cl, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alifático, o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que cada uno del (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alifático y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

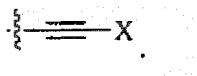
15 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

20 cada R<sup>c</sup> es independientemente H, D, F, Cl, Br, I, N<sub>3</sub>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

De acuerdo con la invención, W<sub>1</sub> es N o CR<sup>c</sup>; y cada uno de W<sub>2</sub> y W<sub>3</sub> es independientemente CR<sup>c</sup>.

Z es CN, N<sub>3</sub>, o

30



X es H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), y (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquinilo.

35 Y es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo de 5-10 miembros.

45

R<sup>1</sup> es H, D, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, u OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Cada R<sup>c</sup> es independientemente H.

50 En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto reivindicado en el presente documento, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y opcionalmente un soporte, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto es un modulador de PI3K.

55 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende además un agente terapéutico adicional. En otras realizaciones, el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar la aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar o una combinación de los mismos.

60 En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es clorambucilo, melfalán, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, dacarbazina, temozolomida, procarbazina, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, mercaptopericina, fludarabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, etopósido, trabectedina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina, ixabepilona, tamoxifeno, flutamida,

análogos de gonadorelina, megestrol, prednisona, dexametasona, metilprednisolona, talidomida, interferón alfa, leucovorina, sirolimus, temsirolimus, everolimus, afatinib, alisertib, amuvatinib, apatinib, axitinib, bortezomib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dasatinib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, icotinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linfanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, nilotinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, catumaxomab, cetuximab, denosumab, gemtuzumab, ipilimumab, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o la composición farmacéutica para uso en para prevenir, controlar, tratamiento o disminución de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente infectado con el trastorno proliferativo, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto divulgado en el presente documento, o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento al paciente.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del compuesto divulgado en el presente documento, o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o disminuir la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es un cáncer metastásico. En otras realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma o un trastorno mieloproliferativo. En realizaciones adicionales, el trastorno proliferativo es aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o la composición farmacéutica para su uso en la inhibición o modulación de la actividad de PI3K y/o mTOR en una muestra biológica que comprende poner en contacto una muestra biológica con el compuesto divulgado en el presente documento, o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o la composición farmacéutica para su uso en la inhibición de la actividad proliferativa de una célula.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad de células proliferativas en un paciente.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el compuesto o la composición farmacéutica para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral en un paciente.

En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento métodos de preparar, métodos de separar, y métodos de purificar compuestos de Fórmula (I).

Lo anterior resume determinados aspectos de la invención. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen más completamente a continuación.

### **Descripción detallada de la invención**

#### **50 Definiciones y terminología general**

Se hará referencia ahora en detalle a ciertas realizaciones de la invención, los ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. en el caso de que una o más de la bibliografía, patentes, y materiales similares difiera o contradiga esta solicitud, incluyendo, aunque no de forma limitativa, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas, o similares, que esta solicitud controla.

Se apreciará además que determinadas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, pueden proporcionarse también combinadas en una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, pueden proporcionarse también por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Salvo que se indique de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento

tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente una persona experta en la técnica a la que pertenece la invención.

5 Tal como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones deberán aplicarse a menos que se indique otra cosa. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, y el *Handbook of Chemistry and Physics*, 75<sup>a</sup> Ed. 1994. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en Sorrell et al., "Organic Chemistry", University Science Books, Sausalito: 1999, y Smith et al., "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York: 2007.

10 10 Los artículos gramaticales "un", "uno/a" y "el/la", como se usan en el presente documento, pretenden incluir "al menos uno" o "uno o más" a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Por lo tanto, los artículos se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un componente" significa uno o más componentes, y por tanto, posiblemente, se contempla más de un componente, y puede emplearse o utilizarse en una implementación de las realizaciones descritas.

15 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, pescado, pájaros y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones adicionales, el sujeto es un ser humano.

25 25 Tal como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano (incluyendo adultos y niños) u otro animal. En una realización, "paciente" se refiere a un ser humano.

30 30 Se entiende que la expresión "que comprende" no está limitada, incluyendo el componente indicado pero que no excluye otros elementos.

35 35 "Estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o de los grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, confórmeros (rotámeros), isómeros geométricos (*cis/trans*), atropisómeros, etc.

40 40 "Quiral" se refiere a moléculas que tienen de la propiedad de no superposición de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su imagen especular.

45 45 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes superponibles entre sí.

50 50 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. La mezcla de diastereómeros puede separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía tal como HPLC.

55 55 Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento se basan generalmente en Parker et al., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel et al., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994.

60 60 Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y 1 o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o 1 significando que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto prefijado con (+) o d es dextrorrotatorio. Un estereoisómero específico puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos estereoisómeros se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección o estereospecificidad en una reacción o proceso químico.

65 65 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del(de los) compuesto(s) divulgado(s) en el presente documento puede estar presente en forma racémica o enriquecido enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un exceso enantiomérico del 50 %, al menos un exceso enantiomérico del 60 %, al menos un exceso enantiomérico del 70 %, al menos un exceso enantiomérico del 80 %, al menos un exceso enantiomérico del 90 %, al menos un exceso enantiomérico del 95 %, o al menos un exceso enantiomérico del 99 % en la configuración (R) o (S).

70 70 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, tales como racematos y mezclas diastereoisómeras,, dependiendo del número de átomos de carbonos asimétricos. Los isómeros (R) y (S)

ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

- 5 Cualesquiera mezclas de estereoisómeros resultantes se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros puros o sustancialmente puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.
- 10 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden resolverse en las antípodas ópticas por métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereómeras de los mismos. Los productos racémicos pueden también resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral. Los enantiómeros preferidos pueden también prepararse mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates y Resolutions," Wiley Interscience, Nueva York, 1981; Gawley et al., "Principles of Asymmetric Synthesis," 2<sup>a</sup> Ed. Elsevier, Oxford, Reino Unido, 2012; Eliel et al., Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill, NY, 1962; Wilen et al., "Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions," pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) y Subramanian et al., "Chiral Separation Techniques: A Practical Approach," Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 2007.
- 15 20 El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico entre los tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por 25 reorganización de algunos de los electrones del enlace. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. Salvo que se indique de otra forma, todas las formas tautómeras de los compuestos divulgados en el presente documento están comprendidas en el alcance de la invención.
- 30 35 40 45 50 55 60 65
- Como se describe en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados a continuación, o como los ilustrados en clases, subclases, y especies concretas de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa se usa de forma indistinta con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido" si esta precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia posteriormente descrito puede, pero no es necesario que se produzca, y que la descripción y que la descripción incluye casos donde se produce el evento o circunstancia y casos en los que no. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto igual, como diferente en cada posición.
- En diversos sitios en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos divulgados en el presente documento se divulan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" describa individualmente metilo, etilo, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub>, y alquilo C<sub>6</sub>.
- En diversos sitios en la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de unión. Cuando la estructura requiere claramente un grupo de unión, se entiende que las variables de Markush relacionadas para este grupo son los grupos de unión. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de unión y la definición del grupo de Markush para esta variable relaciona "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo de unión alquílico o un grupo arílico, respectivamente.
- El término "alquilo" o la expresión "grupos alquilo" se refieren a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono.
- Algunos ejemplos del grupo alquilo incluyen metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo

- (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-heptilo, 1-octilo y similares. El grupo alquilo en el presente documento está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.
- 5 El prefijo "alc(qu)" es inclusivo de una cadena lineal y de una cadena de carbono saturada ramificada.
- 10 El término "alquileno" se refiere a grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo alquileno contiene 1-10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquileno contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquileno contiene 1-4 átomos de carbono. En otras 15 realizaciones más, el grupo alquileno contiene 1-3 átomos de carbono, y en otras realizaciones más, el grupo alquileno contiene 1-2 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquileno incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), isopropileno (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), y similares.
- 20 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp<sup>2</sup>, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". En algunas realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-8 átomos de carbono. En otras 25 realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquenilo contiene 2-4 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquenilo incluyen etilenilo o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), y similares.
- 25 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-8 átomos de carbono. En otras 30 realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquinilo contiene 2-4 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquinilo incluyen etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH<sub>2</sub>C≡CH), -C≡C-CH<sub>3</sub>, y similares.
- 35 La expresión "alifático" o "grupo alifático" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo alifático contiene 1-20 átomos de carbono. En algunas 40 realizaciones, el grupo alifático contiene 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alifático contiene 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alifático contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, el grupo alifático contiene 1-4 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alifático contiene 1-3 átomos de carbono, y en otras realizaciones más, el grupo alifático contiene 1-2 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupo alifático incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, 45 sustituidos o no sustituidos. Por ejemplo, los grupos alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) no ramificados o ramificados, no sustituidos o adecuadamente sustituidos. El grupo alifático del presente documento está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.
- 50 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al átomo de carbono principal a través de un átomo de oxígeno. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo alcoxi contiene 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alcoxi contiene 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alcoxi contiene 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alcoxi contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, el grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono, y en las realizaciones adicionales, el grupo alcoxi contiene 1-3 átomos de carbono.
- 55 Algunos ejemplos del grupo alcoxi incluyen metoxi (MeO, -OCH<sub>3</sub>), etoxi (EtO, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propoxi (n-PrO, n-propoxi, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propoxi (i-PrO, i-propoxi, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butoxi (n-BuO, n-butoxi, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propoxi (i-BuO, i-butoxi, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butoxi (s-BuO, s-butoxi, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propoxi (t-BuO, t-butoxi, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentoxi (n-pentoxi, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentoxi (-OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentoxi (-OCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butoxi (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butoxi (-OCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butoxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butoxi (-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), y similares. El grupo alcoxi del presente documento está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.
- 60 65 El término "haloalquilo", "haloalquenilo" o "haloalcoxi" se refiere a alquilo, alquenilo, o alcoxi, según el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- El término “alquilamino” abarca “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino” donde los grupos amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo o con dos radicales alquilo, respectivamente. Los radicales alquilamino más preferidos son radicales “alquilamino inferior” que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino, tal como 5 *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-diethylamino y similares. El grupo alquilamino en el presente documento está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.
- El término “arilamino” se refiere a grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tal como *N*-fenilamino. Los radicales arilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte del anillo arilo del radical. 10
- El término “aminoalquilo” se refiere a radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Los radicales aminoalquilo más preferidos son radicales “aminoalquilo inferior” que tienen 1-6 átomos de carbono y uno o más radicales amino. Algunos ejemplos del grupo aminoalquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, 15 aminobutilo y aminohexilo.
- El término “carbociclo”, “carbociclico”, o “anillo carbocíclico” se refiere a un anillo monovalente o multivalente no-aromático, saturado o parcialmente saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. El sistema de carbociclico incluye un espirocarbociclico o un carbociclico fusionado. Algunos ejemplos del grupo carbociclico incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo. Los ejemplos adicionales del grupo carbociclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, y similares. 20
- El término “cicloalquilo” se refiere a un anillo monovalente o multivalente saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. Salvo que se especifique otra cosa, el cicloalquilo contiene 3-12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el cicloalquilo contiene 3-8 átomos de carbono. En otras realizaciones, el cicloalquilo contiene 3-6 átomos de carbono. El radical cicloalquilo está 25 opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.
- El término “heterociclo”, “heterociclico” o “heterocíclico” como se usa indistintamente en el presente documento se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico en que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado de forma independiente y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero no aromáticas, que tienen uno o más puntos de unión con el resto de la molécula. 30
- Uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo “heterociclico”, o “heterocíclico” es un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros del anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S, en el que el S o P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO<sub>2</sub>, PO o PO<sub>2</sub>). En otras realizaciones, es un monociclo que tiene de 3 a 6 miembros del anillo (2 a 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S, en el que el S o P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO<sub>2</sub>, PO o PO<sub>2</sub>) o un biciclo que tiene 7 a 10 miembros del anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S, en el que el S o P está 35 opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO<sub>2</sub>, PO o PO<sub>2</sub>).
- El heterociclico puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo. Algunos ejemplos del anillo heterocíclico incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperezinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 40 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, y 1,2,3,4-tetrahidro iso-quinolinilo. Algunos ejemplos del grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidindionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.
- El término “heteroátomo” se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido). 55
- El término “halógeno” se refiere a flúor (F), Cloro (Cl), Bromo (Br), o Yodo (I).
- El término “H” representa un átomo de hidrógeno individual. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.
- El término “D” o “<sup>2</sup>H” representa un átomo de deuterio individual. Uno de estos radicales puede estar unido, por ejemplo, a un grupo metilo para formar un grupo metilo monodeuterado (CDH<sub>2</sub>), dos átomos de deuterio pueden 60

estar unidos a un grupo metilo para formar un metilo dideuterado ( $CD_2H$ ), y tres átomos de deuterio pueden estar unidos a un grupo metilo para formar un grupo metilo trideuterado ( $CD_3$ ).

5 El término "azido" o " $N_3$ " se refiere a un resto azida. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un grupo metilo para formar azidometano (metil azida,  $MeN_3$ ); o unido a un grupo fenilo para formar fenil azida ( $PhN_3$ ).

10 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de 6 a 14 miembros del anillo, preferentemente, 6 a 12 miembros del anillo, y más preferentemente 6 a 10 miembros del anillo, en el que al menos un sistema en el anillo es aromático, en el que cada anillo en el sistema 15 contiene de 3 a 7 miembros del anillo y que tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. El término "arilo" puede utilizarse de forma indistinta con la expresión "anillo de arilo" o "anillo aromático". Algunos ejemplos del grupo arilo incluyen fenilo, naftilo, y antracenilo. El radical arilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

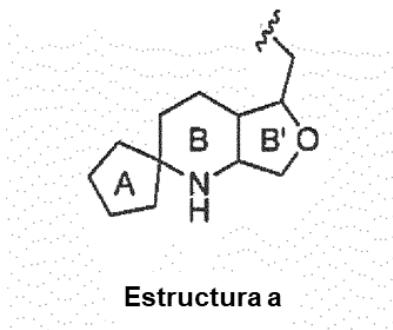
20 15 El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros del anillo, preferentemente, 5 a 12 miembros del anillo, y más preferentemente 5 a 10 miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático, y al menos un anillo aromático del sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo del sistema contiene 5 a 7 miembros del anillo y tiene uno o más puntos de unión con el resto de la molécula. El término "heteroarilo" puede utilizarse de forma indistinta con la expresión "anillo de heteroarilo" o la expresión "anillo heteroaromático". En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-10 miembros comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente entre O, S y N. En otras realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente entre O, S y N. El radical heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

25 20 Algunos ejemplos del grupo heteroarilo incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, *N*-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, y los siguientes biciclos: benzoimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo), imidazo[1,2-*a*]piridilo, pirazolo[1,5-*a*]piridilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, o [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridilo.

30 35 El término "carboxi" o "carboxilo", utilizado tanto solo como con otros términos, tales como "carboxialquilo", se refiere a  $-CO_2H$ . El término "carbonilo", utilizado tanto solo como con otros términos, tales como "aminocarbonilo", representa  $-(C=O)-$ .

40 45 La expresión "anillo bicíclico condensado", "cíclico condensado", "bicíclico condensado" o "ciclico condensado" como se usa de forma indistinta, se refiere a un sistema de anillo que forma puente monovalente o multivalente saturado o parcialmente insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Dicho sistema puede contener insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura central (pero puede tener una sustitución aromática en el anterior).

50 55 El término "espirociclico", "espirocíclico", "espirobiciclico" o "espirobicíclico" como se usa de forma indistinta se refiere a un sistema de anillo monovalente o multivalente, saturado o parcialmente insaturado en el que un anillo se origina a partir de un carbono anular concreto de otro anillo. Por ejemplo, como se representa a continuación en la Estructura a, un sistema de anillo en forma de puente saturado (anillo B y B') se denomina "bicíclico condensado", mientras que el anillo A y el anillo B comparten un átomo entre los dos sistemas de anillos saturados, lo que se denomina "espirociclico" o "espirobiciclico". Cada anillo del bicíclico condensado o espirobiciclico puede ser tanto un carbociclico como un heterociclico, y cada anillo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.



El término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo monovalente o multivalente saturado que tiene de 3 a 12 átomos de anillo como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o trícíclico en el que al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno.

5 El término “n miembros” donde n es un entero describe normalmente el número de átomos que forman el anillo en un resto donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilos un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

10 El término “insaturado” se refiere a un resto que tiene una o más unidades de insaturación.

15 La expresión “grupo protector” o “PG” se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad concreta mientras reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un “grupo protector de amino” es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxi-carbonilo (BOC, Boc), benciloxi-carbonilo (CBZ, Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxi-carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un “grupo protector de hidroxi” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad hidroxi.

20 20 Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. A “grupo protector de carboxi” se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores carboxi comunes incluyen -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil) etoxi-metil-1,2-(p-toluenosulfonil) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase Greene et al., “Protective Groups in Organic Synthesis,” John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 y Kocienski et al., “Protecting Groups,” Thieme, Stuttgart, 2005.

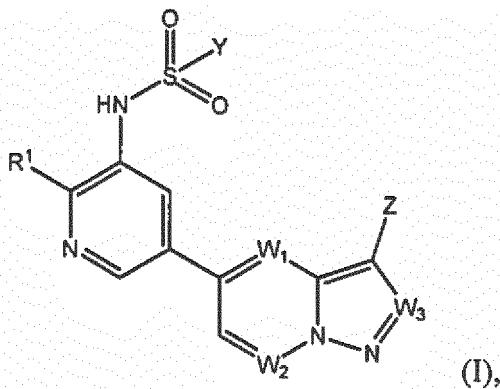
25 Una “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Algunos ejemplos 30 de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico.

35 35 Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, 40 oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, esteearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

45 45 Las sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de bases adecuadas incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, sales de amonio y N+(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>. La presente invención abarca también la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Los producto solubles o dispersables en agua o aceite pueden obtenerse mediante dicha cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Los ejemplos adicionales de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato y arilsulfonato C<sub>1-8</sub>.

50 50 Un “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término “hidrato” se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

- El término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retrasas o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas. En otra realización más, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a evitar o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.
- 10 El término "soporte farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retraso de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes disgragantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes y similares y combinaciones de los mismos, como conocerán los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> Ed. Mack Printing Company, 1990, 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier soporte convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- 20 La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto divulgado en el presente documento se refiere a una cantidad del compuesto divulgada en el presente documento que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o la actividad de una proteína, o la mejora de los síntomas, el alivio de las dolencias, el retraso o el retardo de la progresión de la enfermedad, o evitar una enfermedad, etc. En una realización, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto divulgado en el presente documento que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, evitar y/o mejorar al menos parcialmente una dolencia, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada PI3K o (ii) asociada con la actividad de PI3K, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anómala) de PI3K o (2) reducir o inhibir la actividad de P13K o (3) reducir o inhibir la expresión de PI3K. En otra realización, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto divulgado en el presente documento que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de PI3K; o para reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de PI3K. El significado de la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" como se ilustra en la realización anterior para PI3K aplicado también de la misma forma significa a cualquier otra proteína/péptido/enzima relevante.
- 30 35 El término "cáncer" o "canceroso" se refiere o describe la dolencia fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por un crecimiento celular desregulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Algunos ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Los ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen cáncer escamocelular (por ejemplo, cáncer escamocelular epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma de pulmón and carcinoma escamocelular de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o de útero, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.
- 40 45 DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN
- La presente divulgación se refiere a compuestos heteroaromáticos, sales, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de las enfermedades, dolencias y trastornos modulados por las proteínas quinasas, especialmente PI3K y mTOR. Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato, o una sal farmacéutica de los mismos, en la que cada uno de Y, R<sup>1</sup>, Z, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> y W<sub>3</sub> es como se define en el presente documento.

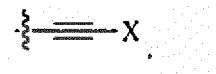
- 5 En determinadas divulgaciones, cada uno de W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> y W<sub>3</sub> es independientemente N o CR<sup>c</sup>;  
Z es D, CN, N<sub>3</sub>, o



- 10 X es H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup>, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo de 5-10 miembros;
- 15 Y es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CN, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup>, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo de 5-10 miembros;
- 20 R<sup>1</sup> es H, D, Cl, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alifático, o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que cada uno del (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alifático y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;
- 25 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y
- 30 cada R<sup>c</sup> es independientemente H, D, F, Cl, Br, I, N<sub>3</sub>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 35 40

De acuerdo con la invención, W<sub>1</sub> es N o CR<sup>c</sup>; y cada uno de W<sub>2</sub> y W<sub>3</sub> es independientemente CR<sup>c</sup>.

- 45 Z es CN, N<sub>3</sub>, o



X es H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o -alquilen-

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquieno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquieno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclico (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 substituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), y (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquinilo.

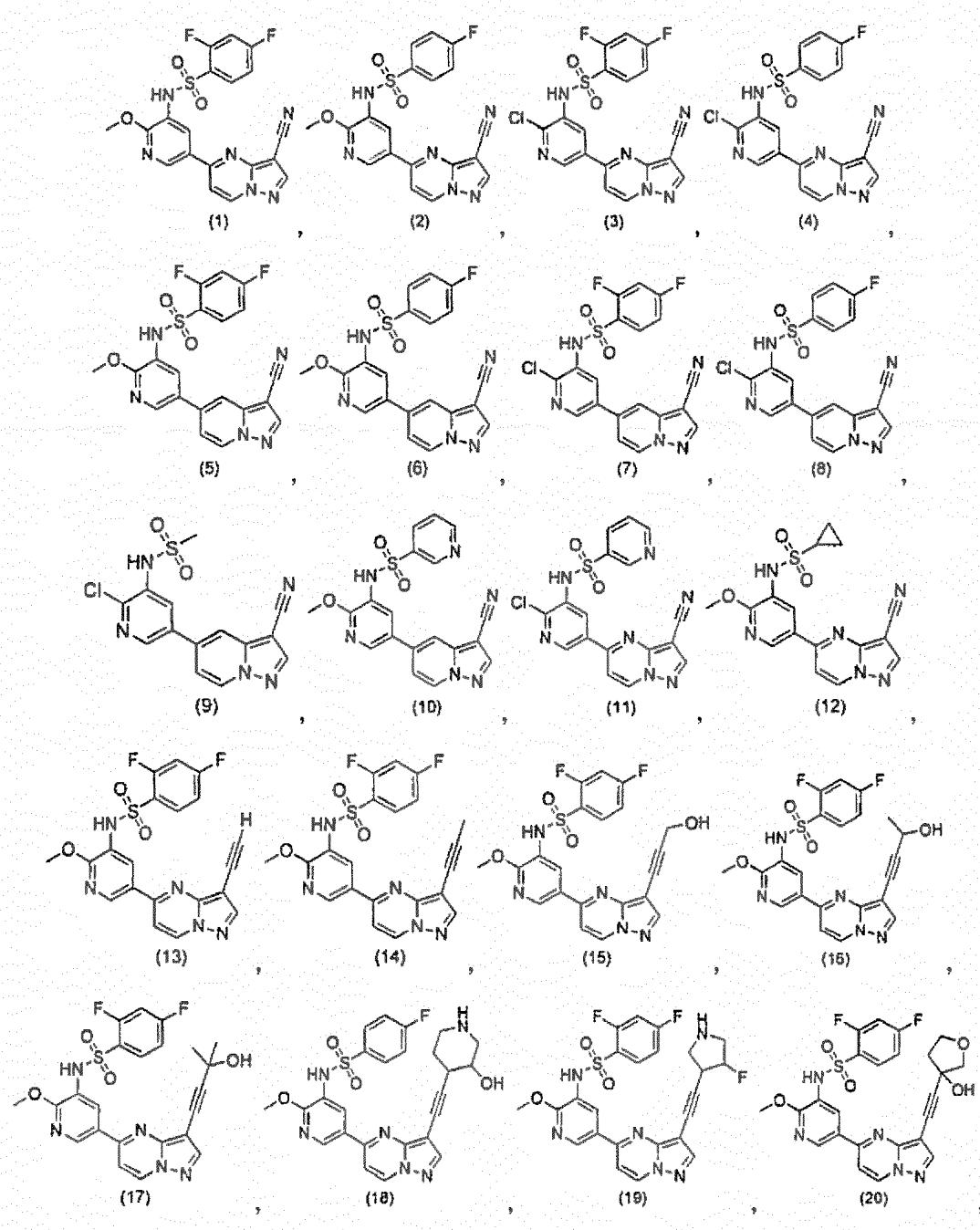
- 5 Y es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en la que cada uno de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y heteroarilo de 5-10 miembros.
- 10

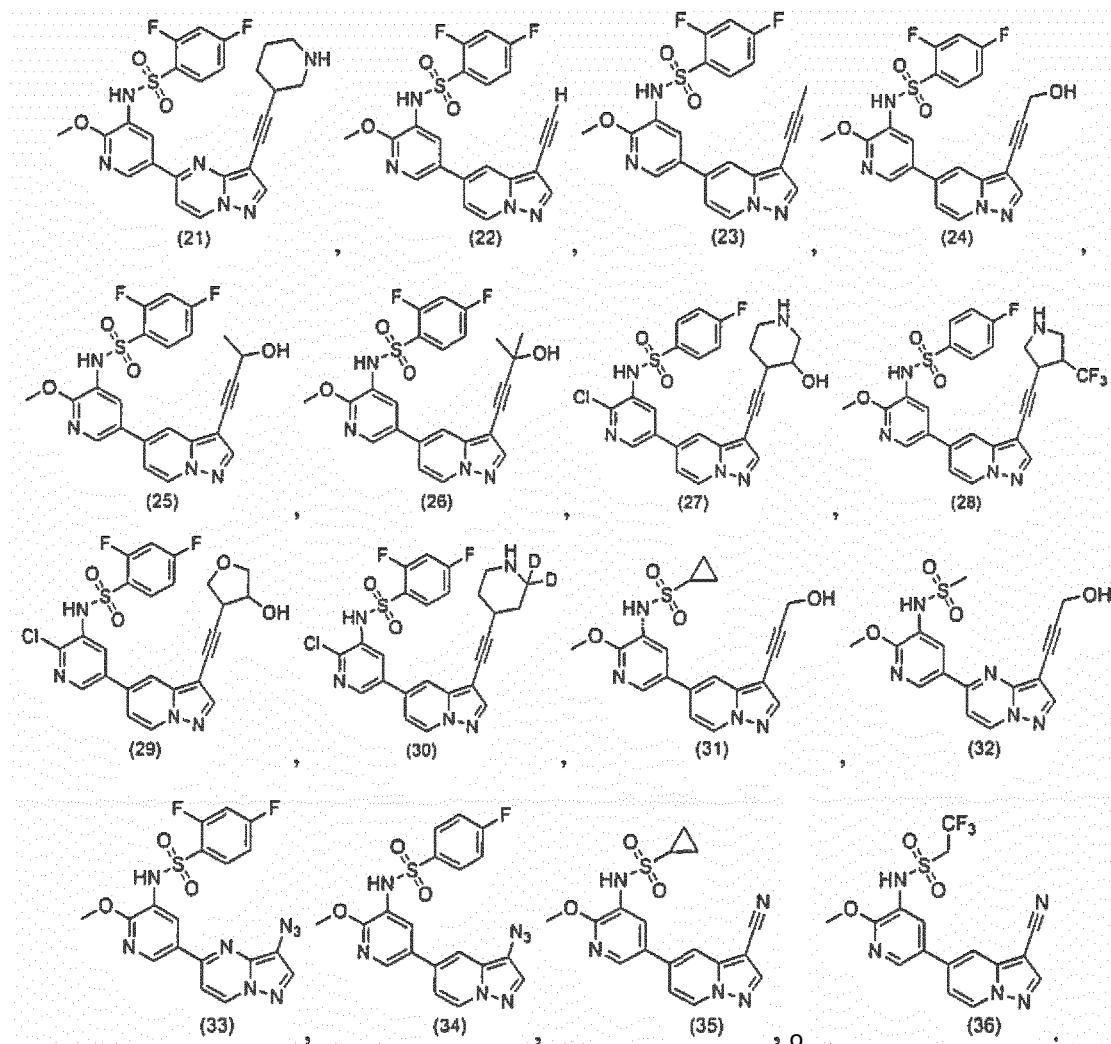
R<sup>1</sup> es H, D, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, u OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 15 Cada R<sup>c</sup> es independientemente H.

Algunos ejemplos de los compuestos divulgados en el presente documento, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, se muestran en la siguiente:

Tabla 1





- La presente invención comprende también el uso de un compuesto reivindicado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento tanto agudo como crónico de una patología hiperproliferativa y/o una patología mediada por angiogénesis, incluyendo los descritos anteriormente. Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en la fabricación de un medicamento anticanceroso. Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles también en la fabricación de un medicamento para atenuar o evitar los trastornos mediante la inhibición de las proteínas quinasas.
- La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) en asociación con al menos un soporte, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- La presente invención comprende también el compuesto o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la hiperproliferación y la angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible a dicha enfermedad.
- Salvo que se indique de otra forma, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales de los compuestos reivindicados en el presente documento están comprendidos en el alcance de la invención.
- En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con los mismos.
- Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen las sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedio para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula (I).
- Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato,

- 5 bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, subsalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.
- 10 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.
- 15 10 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.
- 20 15 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.
- 25 20 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio procedentes de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc, y cobre; Las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
- 30 25 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se producen naturalmente, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- 35 30 Las sales farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento pueden sintetizarse a partir de un resto ácido o básico, mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg, o K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Dichas reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Se pueden encontrar listados de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences," 20<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985; y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002.
- 40 35 Además, los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo sus sales, se pueden obtener también en forma de sus hidratos, o incluyen otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos divulgados pueden formar inherentemente o mediante diseño solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque las formas solvatadas y sin solvatar.
- 45 40 En otro aspecto, proporcionado en el presente documento incluye métodos de preparar, métodos de separar, y métodos de purificar compuestos de Fórmula (I). Los compuestos divulgados en el presente documento pueden tener en general diversos centros asimétricos y se representan normalmente en forma de mezclas racémicas. La presente invención pretende incluir mezclas racémicas, mezclas racémicas parciales y enantiómeros y diastereómeros separados.
- 50 45 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos. La presente invención pretende incluir mezclas de isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, isómeros parcialmente mixtos, rotámeros, atropisómeros, o tautómeros, e isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros individuales.
- 55 50 Se pretende también que cualquier fórmula dada en el presente documento represente las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{31}\text{S}$ ,  $^{31}\text{Cl}$ , y  $^{125}\text{I}$  respectivamente.
- 60 55 En otro aspecto, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen los compuestos isotópicamente marcados que se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en que los isótopos radioactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ , o aquellos en que los isótopos no radioactivos, tales como  $^2\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  están presentes. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), detección o técnicas de formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de

positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un único fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de fármacos o tejidos sustrato, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto <sup>18</sup>F marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, <sup>2</sup>H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida aumentada in vivo o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en el presente documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de la cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D<sub>2</sub>O, acetona-*d*<sub>6</sub>, y DMSO-*d*<sub>6</sub>.

## 25 COMPOSICIÓN, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DIVULGADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO

De acuerdo con un aspecto, la invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I), un compuesto relacionado en la Tabla 1, y un soporte, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones divulgadas en el presente documento es tal que es eficaz para inhibir de forma detectable una proteína quinasa en una muestra biológica o en un paciente.

También se apreciará que determinados compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea adecuado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 De acuerdo con la presente invención, los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualesquiera otros aductos o derivados farmacéuticamente aceptables que tras la administración a un paciente que lo necesita son capaces de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de otra manera en el presente documento, o un resto del mismo.

40 Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento comprenden adicionalmente un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usan en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, adyuvantes de la dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sean adecuados a la forma farmacéutica concreta deseada. Troy et al., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 21<sup>a</sup> ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y Swarbrick et al., "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology," eds., 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, se divultan varios soportes utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y las técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida que cualquier medio soporte convencional sea incompatible con los compuestos divulgados en el presente documento, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otra forma de una manera perjudicial con cualquier otro componente) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado para estar comprendido en el alcance de la presente invención.

55 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua

exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tamponadas de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

5 Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento incluye técnicas de 10 inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intralesional e intracranial. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con las 15 técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión.

15 La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes adecuados que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de 20 cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles, como un disolvente o medio de suspensión.

20 Para este fin, se puede emplear cualquier aceite blando fijo incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus 25 versiones polioxetiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos utilizados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes 30 emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse también para los fines de la formulación.

35 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo, aunque no de forma limitativa, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los soportes comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Se añaden también normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes 40 emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir determinados edulcorantes, aromatizantes o agentes colorantes.

45 Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal, y por tanto, fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

50 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas área u órganos.

55 La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de suppositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. Se pueden usar parches transdérmicos tópicamente. Para aplicaciones tópicas, se pueden formular composiciones farmacéuticamente aceptables en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más soportes. Los soportes para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más soportes 60 farmacéuticamente aceptables. Los soportes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

65 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse, por ejemplo, como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril a pH ajustado, u otra solución acuosa, o, preferentemente, como soluciones en solución salina isotónica estéril a pH ajustado u otra solución acuosa, tanto

- con un conservante como sin él, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada, tal como vaselina. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse también mediante aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- 5 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, aunque no de forma limitativa, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semillas de algodón, de cacahuete, maíz, 10 germen, aceite de oliva, aceites de ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.
- 15 20 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes adecuados que se pueden emplear están el agua, solución de 25 Ringer, U.S.P. solución de cloruro sódico isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles, como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos. Además, Se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- 30 35 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de utilizar. A fin de prolongar el efecto de un compuesto divulgado en el presente documento, es a menudo deseable retrasar la absorción del compuesto procedente de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir utilizando una suspensión líquida de material cristalino o amoro con una solubilidad en agua baja. La tasa de absorción del compuesto dependen entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la disolución o la suspensión del compuesto en un vehículo oleoso consigue retrasar la absorción de una forma de compuesto administrada parenteralmente.
- 40 45 Las formas de depósitos inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólico. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen polí(ortoésteres) y polí(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósitos se preparan también atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.
- 50 55 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o soportes no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de suppositorio que son sólidas a temperatura ambiente, pero líquidas a temperatura corporal y, por tanto, funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- 60 65 Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o soporte inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico, a) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes en solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender también agentes tamponantes.
- Se pueden emplear también composiciones sólidas como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando dichos excipientes como lactosa azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se

pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos de uso común en el campo de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser también de una composición de tal manera que liberan el(s) ingrediente(s) solo(s) o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de

5 inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Se pueden emplear también composiciones sólidas como cargas en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras utilizando dichos excipientes como lactosa azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

10 Los principios activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha señalado anteriormente. Pueden prepararse formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos con revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede premezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas pueden comprender también, como en la práctica normal, 15 sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de comprimidos y otros adyuvantes para hacer comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. 20 pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser también de una composición de tal manera que liberan el(s) principio(s) activo(s) solo(s) o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

25 Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El principio activo se premezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se pueda requerir. Se contemplan también formulaciones oftálmicas, gotas óticas y colirios como comprendidas en el alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o 30 dispensando el compuesto en el medio adecuado. Se pueden usar también potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

35 Los compuestos divulgados en el presente documento se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a unidad físicamente diferenciada de un agente adecuado para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y 40 composiciones divulgados en el presente documento la decidirá el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance de un buen criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de varios factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o 45 casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

50 La cantidad de los compuestos divulgados en el presente documento que puede combinarse con los materiales soportes para producir una composición en una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedador tratado, el modo de administración concreto. Preferentemente, las composiciones deben formularse de tal manera que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01-200 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como un único agente farmacéutico o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales diferentes (agentes farmacéuticos) donde la combinación no produce efectos adversos inaceptables. Esto puede ser de particular relevancia para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En este caso, el compuesto de la presente invención se puede combinar con agentes citotóxicos conocidos, inhibidores de la transducción de la señal, o con otros agentes anticancerosos, así como con premezclas y combinaciones de los mismos. Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una dolencia concreta, o enfermedad, se 60 conocen como "apropiados para la enfermedad o afección, que se está tratando". Tal como se usa en el presente documento, se entiende que los "agentes terapéuticos adicionales" incluyen agentes quimioterapéuticos y otros agentes antiproliferativos.

65 Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos pueden combinarse con los compuestos de la presente invención para tratar la enfermedad o el cáncer proliferativo. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos incluyen inhibidores HDAC que incluyen, aunque no de forma limitativa, SAHA, MS-275, MGO 103, y los descritos en los documentos WO 2006/010264, WO 03/024448, WO

2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899, y agentes desmetilantes que incluyen, aunque no de forma limitativa, 5-aza-dC, Vidaza y Decitabina y los descritos en los documentos US 6.268.137, US 5.578.716, US 5.919.772, US 6.054.439, US 6.184.211, US 6.020.318, US 6.066.625, US 6.506.735, US 6.221.849, US 6.953.783, documento US 11/393.380.

En otra realización de la presente invención, por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos pueden combinarse con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, aunque no de forma limitativa, por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que se pueden usar junto con agentes anticancerosos inventivos divulgados en el presente documento e incluyen cirugía, radioterapia (en algunos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haces de neutrones, radioterapia de haces de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radioactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, taxanos (paclitaxel, taxotere), derivados de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleuquinas), factor de necrosis tumoral (TNF, agentes de direccionamiento al receptor TRAIL, por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes que atenúan cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos homologados, que incluyen, aunque no de forma limitativa, fármacos alquilantes (clorometina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, etc.), antimetabolitos (metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, etc.), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gencitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina), podofilotoxinas (etopósido, irinotecan, topotecan), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de la kinesina mitótica KSP, inhibidores CENP-E y CDK), enzimas (asparaginasa), hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, megestrol, dexametasona), agentes antiangiogénicos (avastina y otros), anticuerpos monoclonales (Belimumab (BENLYSTA®), brentuximab (ADCETRIS®), cetuximab (ERBITUX®), gemtuzumab (MYLOTARG®), ipilimumab (YERVOY®), ofatumumab (ARZERRA®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (LUCENTIS®), rituximab (RITUXAN®), tositumomab (BEXXAR®), trastuzumab (HERCEPTIN®), inhibidores de la quinasa (imatinib (GLEEVEC®), sunitinib (SUTENT®), sorafenib (NEXAVAR®), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®), lapatinib (TYKERB®), crizotinib (XALKORI®), ruxolitinib (JAKAFI®), vemurafenib (ZELBORAF®), vandetanib (CAPRELSA®), pazopanib (VOTRIENT®), y otros), y agentes que inhiben o activan las rutas del cáncer tales como mTOR, las rutas de HIF (factor inducido por hipoxia) (tales como everolimus and temsirolimus) y otros. Para una discusión más comprehensiva de las terapias contra el cáncer actualizadas véase, <http://www.nci.nih.gov/>, un listado de fármacos oncológicos homologados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm>, y The Merck Manual, Decimoctava Ed. 2006.

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse, con agentes anticancerosos citotóxicos. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes en la 13<sup>a</sup> Edición del Merck Index (2001). Estos agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanine, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para el uso de los compuestos divulgados en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, aquellos compuestos reconocidos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como aquellos, por ejemplo, en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidine, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2,2'-difluorodesoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes anticancerosos citotóxicos adecuados para el uso junto con los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen principios citotóxicos descubiertos recientemente tales como oxaliplatino, gencitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn et al., J. Clin. Oncol., 2003, 21(4), 646-651), tositumomab (BEXXAR®), trabedectina (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen 3181), y los inhibidores de la proteína del uso kinesina Eg5 (Wood, et al., Curr. Opin. Pharmacol., 2001, 1.370-377).

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden divulgarse con otros inhibidores de transducción de la señal. Algunos ejemplos de dichos agentes incluyen terapias de anticuerpos tales como trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab (ERBITUX®), ipilimumab (YERVOY®) y pertuzumab. Algunos ejemplos de dichas terapias también incluyen inhibidores de la quinasa de moléculas pequeñas tales como imatinib

(GLEEVEC®), sunitinib (SUTENT®), sorafenib (NEXAVAR®), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®), lapatinib (TYKERB®), crizotinib (XALKORI®), ruxolitinib (JAKAFI®), vemurafenib (ZELBORAF®), vandetanib (CAPRELSA®), pazopanib (VOTRIENT®), afatinib, alisertib, amuvatinib, axitinib, bosutinib, brivanib, canertinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dovitinib, foretinib, ganetespib, ibrutinib, iniparib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, saracatinib, saridegib, tandutinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vatalanib, veliparib, vismodegib, volasertib, BMS-540215, BMS777607, JNJ38877605, TKI258, GDC-0941 (Folkes, et al., J. Med. Chem., 2008, 51, 5522), BZE235 y otros.

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con inhibidores de la histona desacetilasa. Algunos ejemplos de dichos agentes incluyen ácido suberoilanilida hidroxámico (SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen 3024), LBH-589 (Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen 3025), MS-275 (Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, resumen 2452), FR-901228 (Piekarz et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen 3028) y MGCD0103 (US 6.897.220).

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con otros agentes anticancerosos tales como inhibidores del proteosoma, e inhibidores de mTOR. Estos incluyen, aunque no de forma limitativa, bortezomib, y CCI-779 (Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, resumen 3849). Los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con otros agentes anticancerosos tales como inhibidores de la topoisomerasa, incluyendo, aunque no de forma limitativa, camptotecina.

Aquellos agentes adicionales pueden administrarse por separado del compuesto que contiene la composición, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica monodosis, mezclados junto con el compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos principios activos pueden suministrarse de forma simultánea, secuencialmente o en un periodo de tiempo entre sí que resultaría en la actividad deseada de los agentes.

La cantidad tanto del compuesto de la invención como del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Normalmente, la cantidad de agentes terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención será no mayor de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único principio terapéuticamente activo. En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de manera sinérgica.

#### USOS DE LOS COMPUUESTOS Y COMPOSICIONES DIVULGADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO

La invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I), un compuesto relacionado en la Tabla 1, y un soporte, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la invención es tal que es eficaz para inhibir o modular de forma detectable una proteína quinasa, tal como la actividad de PI3K o mTOR. Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales de la señalización de PI3K o mTOR.

Los compuestos divulgados en el presente documento serían útiles para, aunque no de forma limitativa, la prevención o tratamiento de enfermedades proliferativas, dolencias, o trastornos en un paciente administrando al paciente un compuesto o una composición divulgada en el presente documento en una cantidad eficaz. Dichas enfermedades, dolencias, o trastornos incluyen cáncer, particularmente cáncer metastásico, ateroesclerosis y fibrosis pulmonar.

Los compuestos divulgados en el presente documento serían útiles para el tratamiento de neoplasias incluyendo cáncer y metástasis, que incluyen, aunque no de forma limitativa: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello de útero, tiroides, próstata, y piel (incluyendo carcinoma escamocelular); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal (incluyendo fibrosarcoma y

rabdomiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

- 5 Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de dolencias oftalmológicas tales como rechazo al injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retinal incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrorenal y glaucoma neovascular; isquemia retinal; hemorragia del vítreo; enfermedades ulcerativas tales como úlcera gástrica; dolencias patológicas, pero no malignas, dolencias tales 10 como hemangiomas, incluyendo hemangioma infantil, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor de la mujer tales como endometriosis. Los compuestos son también útiles para el tratamiento del edema, y dolencias de hiperpermeabilidad vascular.
- 15 Los compuestos divulgados en el presente documento son también útiles en el tratamiento de dolencias diabéticas tales como retinopatía y microangiopatía diabéticas. Los compuestos divulgados en el presente documento son también útiles en la reducción del flujo de sangre en un tumor en un sujeto. Los compuestos divulgados en el presente documento son también útiles en la reducción de la metástasis de un tumor en un sujeto.
- 20 además de ser útiles para el tratamiento humano, estos compuestos son también útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros, y gatos. Tal como se usa en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 Cuando la forma plural se usa para compuestos, sales, y similares, esto se considera que significa también un único compuesto, sal y similares.
- 30 El método de tratamiento que incluye administrar un compuesto o composición divulgado en el presente documento puede incluir además administrar al paciente un agente terapéutico adicional (tratamiento combinado) seleccionado entre: un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, o un agente antiinflamatorio, en el que el agente terapéutico adicional es adecuado para la enfermedad que se está tratando y el agente terapéutico adicional se administra junto con un compuesto o composición divulgado en el presente documento como una forma farmacéutica individual o por separado a partir del compuesto o composición como parte de una forma de dosificación múltiple. El agente terapéutico adicional puede administrarse al mismo tiempo como un compuesto divulgado en el presente documento o en un momento diferente. En el último caso, la administración puede estadificarse en, por ejemplo, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, o 2 meses.
- 35 La invención también caracteriza el compuesto o la composición farmacéutica para su uso en la inhibición del crecimiento de una célula que expresa PI3K o mTOR, que incluye poner en contacto la célula con un compuesto o composición divulgado en el presente documento, dando lugar por tanto a la inhibición del crecimiento de la célula. 40 Los ejemplos de una célula cuyo crecimiento puede inhibirse incluyen: una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón, una célula de carcinoma papilar, una célula de cáncer de próstata, una célula de linfoma, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cuello de útero, una célula de cáncer del sistema nervioso central, una célula de sarcoma osteogénico, una célula de carcinoma renal, una célula de carcinoma hepatocelular, una célula de cáncer de vejiga, una célula de carcinoma gástrico, una célula de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, una célula de melanoma, o una célula de leucemia.
- 45 La invención proporciona el compuesto o la composición farmacéutica para su uso en la inhibición o modulación de la actividad de PI3K o mTOR en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o composición divulgado en el presente documento. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra extraída de un organismo vivo e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. Inhibición o modulación 50 de la actividad quinasa, particularmente la actividad PI3K o mTOR, en una muestra biológica es útil para varios fines conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen, aunque no de forma limitativa, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos, y ensayos biológicos.
- 55 En determinadas realizaciones de la presente invención una "cantidad eficaz o "dosis eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método divulgado en el presente documento, pueden administrarse usando cualquier cantidad de cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad del trastorno o enfermedad. La cantidad exacta requerida de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Se puede administrar también un compuesto o composición con uno o más de otros agentes terapéuticos, como se ha analizado anteriormente.

- Los compuestos de esta invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden también utilizarse para el revestimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, estents y catéteres. Los estents vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar la restenosis (estrechamiento 5 de la pared del vaso tras la lesión). Sin embargo, los pacientes que utilizan estents u otros dispositivos implantables tienen riesgos de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados pueden evitarse o mitigarse mediante el prerrevestimiento del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de la presente invención.
- 10 Los revestimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes de Estados Unidos números 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno acetato de vinilo, y las mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden 15 opcionalmente cubrirse de forma adicional por un revestimiento de protección de fluorosilicona adecuado, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición. Los dispositivos implantables revestidos con un compuesto de la presente invención son otra realización de la presente invención. Los compuestos pueden también revestirse sobre dispositivos médicos 20 implantables, tales como perlas, o formularse simultáneamente con un polímero u otra molécula, para proporcionar a "depósito de fármaco" permitiendo de esta manera que se libere el fármaco durante un periodo de tiempo más largo que la administración de una solución acuosa del fármaco.

#### PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Para ilustrar la invención, se han incluido los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que estos 25 ejemplos no limitan la invención, y son únicamente un medio para sugerir un método para llevar a la práctica la invención.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar según los métodos descritos en el 30 presente documento, en los que los sustituyentes son como se han definido para la fórmula (I), anteriormente, salvo donde se indique adicionalmente. Los siguientes esquemas y ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente la invención. Las personas expertas en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas en el presente documento se pueden adaptar fácilmente para preparar numerosos compuestos adicionales a los compuestos 35 descritos en el presente documento, y que los métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención se consideran comprendidos en el alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no exemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo según modificaciones evidentes 40 para el experto en la materia, por ejemplo, mediante la protección adecuada de los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes a los descritos, y/o realizando modificaciones convencionales en las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán por tener aplicabilidad para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

EN los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, Shanghai Medpep. Co Ltd, Aladdin-Shanghai 45 Jinchun Reagents, Ltd, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. Los disolventes comunes se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tainjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., y Qingdao Ocean Chemical Factory.

50 THF anhídrido, dioxano, tolueno, y éter se obtuvieron calentando a temperatura de refluxo el disolvente con sodio. El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el  $\text{CHCl}_3$  anhidros se obtuvieron calentando a temperatura de refluxo el disolvente con  $\text{CaH}_2$ .  $\text{EtOAc}$ , PE, hexanos, DMA y DMF se trajeron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrido antes del uso.

55 Las reacciones definidas a continuación se llevaron a cabo, de forma general, bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo desecador (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción, de forma típica, estaban provistos de septos de caucho para la introducción de sustratos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en el horno y/o se secó con calor.

60 La cromatografía en columna se llevó a cabo con una columna de gel de sílice. El gel de sílice (malla 300-400) se adquirió de Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se registraron con un espectrómetro Bruker 400 MHz o un espectrómetro Bruker 600 MHz a temperatura ambiente. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  RMN se obtuvieron como soluciones en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  o acetona- $d_6$  (notificados en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7.26 ppm) como el patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en hertzios (Hz).

Los datos de los espectros de masa (EM) de baja resolución se determinaron generalmente con un Agilent 6120 Quadrupole HPLC-MS (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 micrómetros, 6 minutos de ciclo, 0,6 ml/min de caudal, 5 % a 95 % (ácido fórmico al 0,1 % en CH<sub>3</sub>CN) en (ácido fórmico al 0,1 % en H<sub>2</sub>O)) con detección UV a 210 nm/254 nm y modo de ionización por electropulverización (ESI).

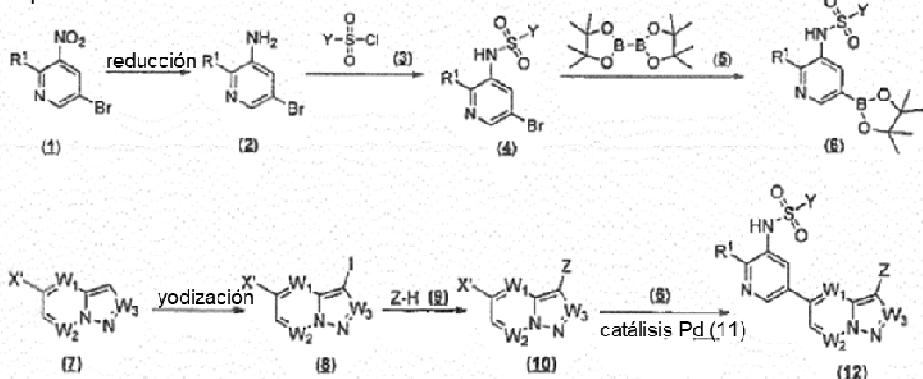
|    |  |  |
|----|--|--|
| 5  | Las purezas de los compuestos se evaluaron mediante Agilent 1260 Pre-HPLC o Calesep Pump 250 Pre-HPLC (Columna NOVASEP 50/80 mm DAC) con detección UV a 210 nm/254 nm. |  |
| 10 | En toda la memoria descriptiva se utilizan las siguientes abreviaturas:  |  |
| 15 |  |  |
| 20 |  |  |
| 25 |  |  |
| 30 |  |  |
| 35 |  |  |
| 40 |  |  |
| 45 |  |  |
| 50 |  |  |
| 55 |  |  |
| 60 |  |  |
| 65 |  |  |

|    |  |   |
|----|--|---|
|    | NaBH <sub>4</sub>                                  | borohidruro sódico  |
|    | NaBH <sub>3</sub> CN                               | cianoborohidruro sódico   |
|    | NaCl   | cloruro sódico  |
|    | NaClO <sub>2</sub>                                 | clorito sódico  |
| 5  | NaH  | hidruro sódico  |
|    | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                    | carbonato sódico  |
|    | NaHCO <sub>3</sub>                                 | bicarbonato sódico  |
|    | NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                   | bifosfato sódico  |
|    | Nal  | yoduro sódico   |
| 10 | NaO( <i>t</i> -Bu)                                 | <i>terc</i> -butóxido sódico  |
|    | NaOH   | hidróxido sódico  |
|    | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                    | sulfato sódico  |
|    | NBS  | <i>N</i> -Bromosuccinimida  |
|    | NIS  | <i>N</i> -Yodosuccinimida   |
| 15 | NH <sub>3</sub>                                    | amoniaco  |
|    | NH <sub>4</sub> Cl                                 | cloruro de amonio   |
|    | NMP  | <i>N</i> -metilpirrolidinona  |
|    | PBS  | solución salina tamponada con fosfato   |
|    | P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub>                      | tri( <i>terc</i> -butil)fosfina   |
| 20 | Pd/C   | paladio sobre carbono   |
|    | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                 | bis(dibencilidenoacetona) paladio   |
|    | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>                            | dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano |
|    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | acetato de paladio  |
| 25 | Pd(OH) <sub>2</sub>                                | hidróxido de paladio  |
|    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                 | tetraquistriphenilfosfina paladio   |
|    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)   |
|    | PE   | éter de petróleo (60-90 °C)   |
|    | POCl <sub>3</sub>                                  | oxicloruro de fósforo   |
| 30 | PCl <sub>5</sub>                                   | Cloruro de fósforo(V)   |
|    | PyBop  | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio  |
|    | TA, ta, t.a.                                       | temperatura ambiente  |
|    | Tr   | tiempo de retención   |
|    | TBAB   | bromuro de tetrabutilamonio   |
| 35 | TBAF   | fluoruro de tetrabutilamonio  |
|    | TBAHSO <sub>4</sub>                                | hidrógenosulfato de tetrabutilamonio  |
|    | TBTU   | tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio  |
|    | TFA  | ácido trifluoroacético  |
|    | TEAC   | bis(fefra-etylamonio)carbonato  |
| 40 | THF  | tetrahidrofurano  |
|    | μl   | microlitro  |

Los procedimientos de síntesis representativos para la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento se detallan a continuación en los siguientes esquemas. A menos que se indique otra cosa, R<sup>1</sup>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, W<sub>3</sub>, Y, y Z incluyen las definiciones anteriormente indicadas respecto a la fórmula (I). X' es Cl, Br, o I.

Esquema 1

Esquema 1

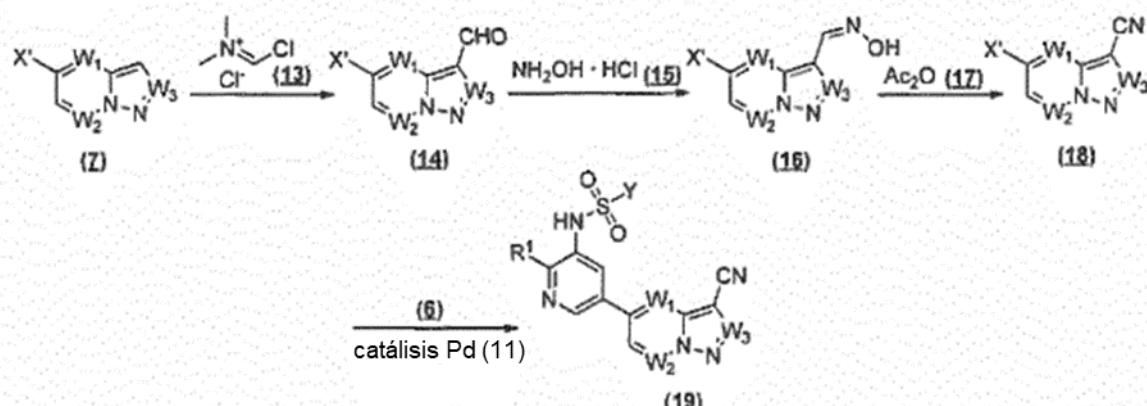


- 50 Algunos compuestos con las estructuras definidas mediante la Fórmula (I) se pueden preparar con un método general ilustrado en el Esquema 1. El derivado de nitropiridina (1) se convierte en una aminopiridina (2) en

condiciones de reducción tales como hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd/C o polvo de Fe en condiciones de solución acuosa ácida. El compuesto (2) se puede acoplar a continuación con cloruro de sulfonilo (3) para dar sulfonamida (4) en presencia de una base tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , o piridina en un disolvente aprotólico (por ejemplo,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , etc.), o en piridina con una cantidad catalítica de DMAP, o en **condiciones de Schotten-Baumann**. El posterior acoplamiento de (4) con bispinacolatodiboro (5) en presencia de un catalizador de Pd adecuado lleva al éster borónico (6).

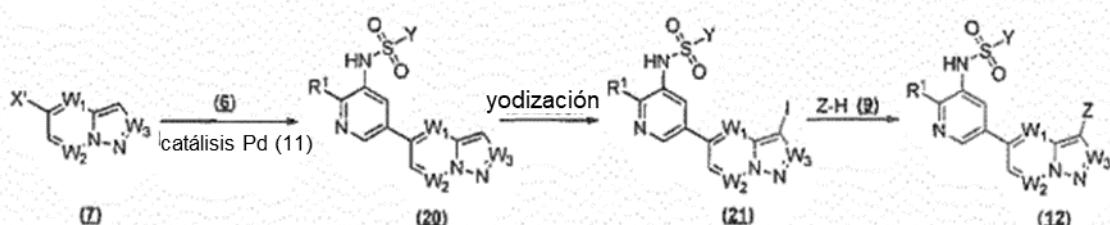
La síntesis del compuesto (12) también se demuestra en el Esquema 1. La yodación del compuesto halogenado (7) con *N*-yodosuccinimida a temperatura ambiente da como resultado el compuesto de yodo (8). El compuesto de yodo (8) se acopla a continuación con el compuesto (9) (es decir, derivados de acetileno, cianuro o azida) para dar el intermedio (10) bien en condiciones básicas o bien en presencia de un catalizador de Pd. Los inhibidores de quinasas adecuados (12) se obtienen mediante acoplamiento del compuesto (10) con el éster borónico (6) en presencia de un catalizador de Pd adecuado (11).

Esquema 2



Como alternativa, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con el método descrito en el Esquema 2. El compuesto (7) se trata en primer lugar con cloruro de (clorometileno)dimetilimino (13) para proporcionar aldehído (14). El compuesto (14) se condensa con clorhidrato de hidroxilamina (15) para dar oxima (16), que se hace reaccionar adicionalmente con anhídrido acético (17) produciendo el nitrilo (18). El acoplamiento del nitrilo (18) con el éster borónico (6) en presencia de un catalizador de Pd adecuado (11) proporciona los inhibidores de quinasas deseados (19).

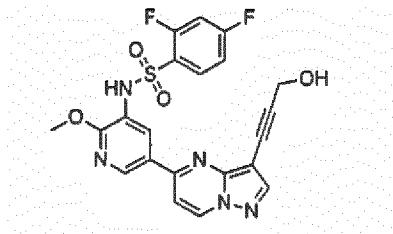
Esquema 3



El Esquema 3 muestra otro método para preparar los inhibidores de quinasas divulgados en el presente documento. El acoplamiento del compuesto halogenado (7) con el éster borónico (6) en presencia de un catalizador de Pd adecuado puede proporcionar el compuesto (20). La posterior yodación del compuesto (20) con *N*-yodosuccinimida puede proporcionar el compuesto (21). El acoplamiento del compuesto (21) con el compuesto (9) (es decir, derivados de acetileno, cianuro o azida) bien en condiciones básicas o bien en presencia de un catalizador de Pd da como resultado los inhibidores de quinasas deseados (12).

**Ejemplos****Ejemplo 1 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**

5

Etapa 1) 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina

10 A una solución de metanolato sódico (0,52 g, 9,64 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (0,57 g, 2,41 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a t a y se agitó durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 ml), se ajustó a pH=7 con HCl ac. (3 M), y a continuación se filtró. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,4 g, 71,4 %).

15 EM (IEN, pos. ion) m/z: 233,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,93 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,89 (s, 1H).

Etapa 2) 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina

20 A una suspensión de 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (0,4 g, 1,72 mmol) en EtOH (5 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) se añadieron polvo de hierro (0,38 g, 6,87 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (0,39 g, 7,21 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se agitó adicionalmente durante 1 hora, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,30 g, 86 %).

25 EM (IEN, pos. ion) m/z: 203,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,92 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 3) N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

30 A una solución de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (10,15 g, 50 mmol) en piridina (50 ml) se añadió 2,4-difluorobenceno-1-sulfonilo cloruro (11,68 g, 60 mol) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a t a durante 19 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y NaOH (2,50 g, 60 mmol). La mezcla resultante se agitó a t a durante 12 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (16,90 g, 89,1 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 379,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4) 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

40 A una suspensión de N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida (16,90 g, 44,6 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (13,59 g, 53,5 mmol), seguido de la adición de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,67 g, 4,5 mmol) y acetato potásico (13,12 g, 133,8 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> tres veces, después se calentó a 90 °C y se agitó adicionalmente durante 7 horas. Despues, la mezcla se enfrió a t a, se inactivó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 3), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (24,00 g, 100 %).

45 EM (IEN, pos. ion) m/z: 427,0 [M+H]<sup>+</sup>;

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,25 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

Etapa 5) 5-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina

55 A una solución de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 1,30 mmol) en DMF (2 ml) se añadió N-yodosuccinimida (322 mg, 1,86 mmol). La reacción se agitó a t a durante una noche, a continuación se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml), solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica separada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (390 mg, 100 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 279,9 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

5

Etapa 6) 3-(5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)prop-2-in-1-ol

A una suspensión de 5-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (363 mg, 1,30 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (91 mg, 0,13 mmol), Cul (25 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (658 mg, 6,50 mmol) en DMF (15 ml) se añadió prop-2-in-1-ol (73 mg, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 3 veces y se agitó a ta durante 20 horas, a continuación se inactivó con H<sub>2</sub>O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, 81,5 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 208,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,58 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H).

Etapa 7) 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

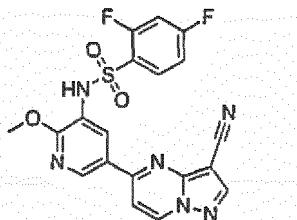
A una suspensión de 3-(5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)prop-2-in-1-ol (208 mg, 1 mmol), 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (618 mg, 1,5 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,1 mmol) en DME (20 ml) se añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318 mg, 3 mmol) en H<sub>2</sub>O (2,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> tres veces, después se calentó a 100 °C y se agitó adicionalmente durante 5 horas. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó con H<sub>2</sub>O (20 ml), y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 17 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 472,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,46 (s, 1H), 9,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H).

Ejemplo 2 N-(5-(3-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

35



Etapa 1) 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbaldehído

A una solución de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (295 mg, 1,92 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de (clorometileno)dimetilimino (1,06 g, 6 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante una noche, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo a continuación con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (380 mg, 100 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 182,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) (E)-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbaldehído oxima

A una suspensión de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbaldehído (380 mg, 2,1 mmol) en EtOH (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (220 mg, 3,15 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 2 horas, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se ajustó a pH=7 con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (280 mg, 74,4 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 197,1 [M+H]<sup>+</sup>.

55

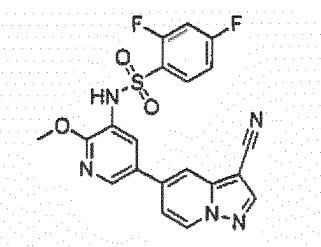
Etapa 3) 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

Una solución de (E)-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbaldehído oxima (280 mg, 1,42 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (20 ml) se

agitó a 140 °C durante 18 horas, a continuación se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (106 mg, 42 %).  
 EM (IEN, pos. ion) m/z: 179,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 4) N-(5-(3-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (383 mg, 0,9 mmol), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo (106 mg, 0,6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49 mg, 0,06 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (254 mg, 2,5 mmol) se introdujeron en un matraz de dos bocas, después se desgasificó con N<sub>2</sub> tres veces, y a continuación se añadieron 1,4-dioxano (12 ml) y agua (2 ml). La mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> tres veces de nuevo, después se calentó a 90 °C y se agitó adicionalmente durante 5 horas. La mezcla se enfrió a ta, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (200 mg, 75,3 %).  
 10 HPLC: 97 %;  
 EM (IEN, pos. ion) m/z: 443,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,51 (s, 1H), 9,41 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).  
 15 20 Ejemplo 3 N-(5-(3-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida



25 Etapa 1) 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (240 mg, 0,89 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 40 % (12 ml) se agitó a 100 °C durante 4 horas, después se enfrió a ta, y se neutralizó a pH=7 con una solución acuosa de NaOH (6 M) en un baño de hielo. La mezcla resultante se extrajo con DCM (25 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (175 mg, 99,5 %).  
 EM (IEN, pos. ion) m/z: 196,9 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Etapa 2) 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído

A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (175 mg, 0,89 mmol) en DCM (6 ml) se añadió cloruro de (clorometileno)dimetilimino (632 mg, 3,56 mmol). La reacción se agitó a 44 °C durante una noche, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y la mezcla resultante se extrajo a continuación con EtOAc (25 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (225 mg, 100 %).  
 EM (IEN, pos. ion) m/z: 225,0 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Etapa 3) (E)-5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído oxima

45 A una suspensión de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído (225 mg, 1 mmol) en EtOH (10 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (104 mg, 1,5 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 2 horas, a continuación se enfrió a ta, y se concentró al vacío. El residuo se ajustó a pH=7 con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se filtró a continuación, y la torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 99 %).  
 50 EM (IEN, pos. ion) m/z: 240,0 [M+H]<sup>+</sup>.

55 Etapa 4) 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo

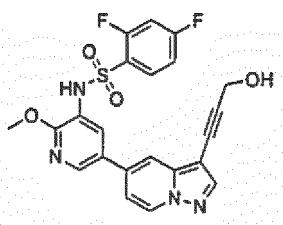
Una solución de (E)-5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído oxima (240 mg, 1 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (6 ml) se agitó a 140 °C durante 18 horas, a continuación se enfrió a ta, y se concentró al vacío. El residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O (1 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (44 mg, 22,5 %).  
 EM (IEN, pos. ion) m/z: 222,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 5) *N*-(5-(3-cianopirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

2,4-difluoro-*N*-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (612 mg, 1,5 mmol), 5-bromopirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carbonitrilo (222 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0,8 mmol) se introdujeron en un matraz de dos bocas, después se desgasificó con N<sub>2</sub> tres veces, y a continuación se añadieron 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se desgasificó con N<sub>2</sub> tres veces, después se calentó a 90 °C y se agitó adicionalmente durante 5 horas. La mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (400 mg, 81,6 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 442,0 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,26-8,16 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 13,2, 5,8 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H).

**Ejemplo 4 2,4-difluoro-*N*-(5-(3-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**

Etapa 11 5-bromopirazolo[1,5-*a*]piridina

Una solución de 5-bromopirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,46 mmol) en 40 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 ml) se agitó a 100 °C durante 4 horas, después se enfrió a ta, y se neutralizó a pH=7 con una solución acuosa de NaOH (6 M) en un baño de hielo. La mezcla resultante se extrajo con DCM (120 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (900 mg, 100 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 196,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) 5-bromo-3-yodopirazolo[1,5-*a*]piridina

A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-*a*]piridina (900 mg, 4,46 mmol) en metanol (100 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (1 g, 4,46 mmol) lentamente a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 0,5 horas, después se calentó a ta y se agitó adicionalmente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (200 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (200 ml). La fase orgánica separada se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (1,4 g, 97,5 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 322,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3) 3-(5-bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol

Una mezcla de 5-bromo-3-yodopirazolo[1,5-*a*]piridina (644 mg, 2 mmol), prop-2-in-1-ol (112 mg, 2 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 mg, 0,2 mmol), Cul (38 mg, 0,2 mmol), y diisopropiletilamina (645 mg, 5 mmol) en DMF (32 ml) se agitó a ta en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas, después se diluyó con H<sub>2</sub>O (200 ml), y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM puro) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 4 %). EM (IEN, pos. ion) m/z: 251,0 [M+H]<sup>+</sup>.

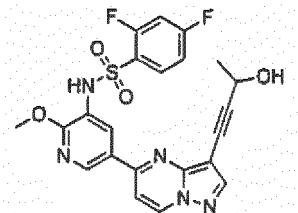
Etapa 4) 2,4-difluoro-*N*-(5-(3-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

2,4-difluoro-*N*-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (509 mg, 1,2 mmol), 3-(5-bromopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)prop-2-in-1-ol (200 mg, 0,8 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mg, 0,08 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (339 mg, 3,2 mmol) se introdujeron en un matraz de dos bocas, y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> tres veces, seguido por la adición de 1,4-dioxano (15 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla resultante se desgasificó con N<sub>2</sub> de nuevo tres veces. La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó adicionalmente durante 5 horas, a continuación se enfrió a ta, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (122 mg, 32,5 %).

HPLC: 91 %;  
 EM (IEN, pos. ion) m/z: 471,0 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,37 (s, 1H), 8,83 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 8,53 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (dd,  $J$  = 14,8, 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J$  = 13,9, 5,9 Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J$  = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,33 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1H), 4,39 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H).

5 **Ejemplo 5 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxibut-1-in-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**



10 Etapa 1) 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il) bencenosulfonamida

A una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,46 g, 3,0 mmol) en 60 ml de DME se añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,25 g, 0,3 mmol) y una solución de carbonato sódico (0,95 g, 9,0 mmol) en agua (8 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno varias veces y después se agitó a temperatura ambiente durante un momento. A la solución resultante se añadió 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (1,53 g, 3,6 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno de nuevo y se agitó a 100 °C durante 6 horas, a continuación se enfrió a ta, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,24 g, 100%).

20 EM (IEN, pos. ion) m/z: 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodopirazolo[1,5-pirimidin-5-il]-2-metoxipiridin-3-il) bencenosulfonamida

A una solución de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (1,98 g, 10,0 mmol) en metanol (50 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (2,47 g, 11,0 mmol) en porciones a ta. La mezcla se agitó a 45 °C durante 10 horas, después se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (40 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas, después se filtró, y el sólido recogido se diluyó con EP/EtOAc (40 ml/4 ml). La suspensión resultante se agitó a ta durante 1 hora, y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,05 g, 80,57 %).

30 EM (IEN, pos. ion) m/z: 544,0 [M+H]<sup>+</sup>.

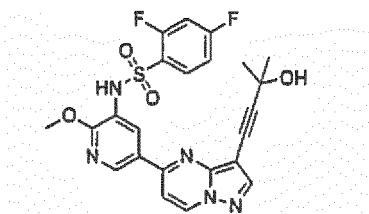
Etapa 3) 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxibut-1-in-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

35 A una suspensión de 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida (2,32 g, 4,27 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,31 g, 0,43 mmol) y Cul (82 mg, 0,43 mmol) en 15 ml de DMF se añadió trietilamina (2,15 g, 21,3 mmol). Después de la mezcla se purgó con nitrógeno varias veces, se añadió but-3-in-2-ol (1,08 g, 15,4 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a 50 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas, a continuación se inactivó con agua (40 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se filtró y la torta de filtro se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/2) para proporcionar el producto en bruto, que se diluyó con una mezcla de DCM/MeOH/PE (15 ml/3 ml/65 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas, y a continuación se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,01 g, 48,77 %).

EM (IEN, pos. neg) m/z: 484,1 [M-H]<sup>-</sup>;

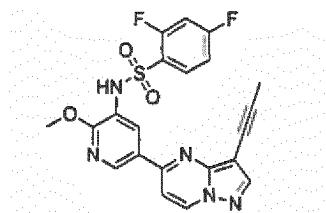
45 RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,45 (s, 1H), 9,21 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 8,88 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 14,8, 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 4,69 (dd,  $J$  = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,45 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H).

50 **Ejemplo 6 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**



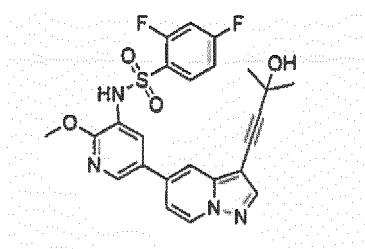
5 A una mezcla de 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida (1,05 g, 1,93 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,136 g, 0,19 mmol) y  $\text{CuI}$  (37 mg, 0,19 mmol) en 5 ml de DMF se añadió diisopropiletilamina (0,98 g, 7,60 mmol). Despues de la mezcla se purgó con nitrógeno varias veces, se añadió 2-metilbut-3-in-2-ol (0,49 g, 5,79 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se concentró al vacío y se inactivó con agua (25 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se filtró. El sólido recogido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (520 mg, 53,99 %).  
6 EM (IEN, pos. neg) m/z: 498,0 [M-H]<sup>+</sup>;  
7 HPLC: 96,74 %;  
8 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,45 (s, 1H), 9,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 14,8, 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 7,24 (td, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

10 **Ejemplo 7 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(3-(prop-1-in-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-30 piridin-3-il)bencenosulfonamida**



20 A una mezcla de 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida (1,50 g, 2,76 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,189 g, 0,27 mmol) y  $\text{CuI}$  (52 mg, 0,27 mmol) en DMF (20 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,78 g, 13,8 mmol). Despues de la mezcla se purgó con nitrógeno varias veces, se añadió propino (0,44 g, 11,04 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a 45 °C durante 10 horas en atmósfera de  $\text{N}_2$ , a continuación se concentró al vacío, y se inactivó con agua (40 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, después se filtró, y el sólido recogido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 300/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, 17,52 %).  
25 EM (IEN, pos. ion) m/z: 456,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,46 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 14,6, 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

30 **Ejemplo 8 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**



35 **Etapa 1) 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-3-il) bencenosulfonamida**

40 Una mezcla de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (197 mg, 1 mmol), 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)benceno sulfonamida (639 mg, 1,5 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (318 mg, 3,0 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (35 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (5 ml/1 ml) se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se controló por TLC. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con sulfato sódico anhídrico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (303 mg, 73 %).  
45 EM (IEN, pos. ion) m/z: 416,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2) 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il) bencenosulfonamida**

50 A una solución de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (2,3 g, 5,52 mmol) en DMF (10 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (1,3 g, 5,8 mmol) en porciones a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,0 hora, a continuación se inactivó con una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 ml), y la mezcla resultante se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,87 g, 96 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 542,9 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,2, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,97-7,91 (m, 1H) 7,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05-6,91 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,80 (s, 1H).

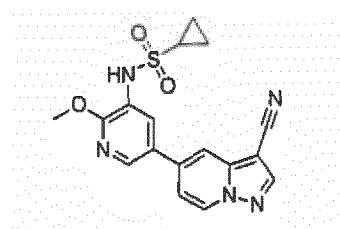
5 Etapa 3) 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

Una mezcla de 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida (1,0 g, 1,85 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (0,23 g, 2,76 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,13 g, 0,19 mmol), Cul (36 mg, 0,19 mmol), y 10 diisopropiletilamina (0,74 g, 0,57 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a t a durante 3 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. Despu s, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,42 g, 46 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 499,0 [M+H]<sup>+</sup>;

15 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,52 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 14,5, 8,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

20 **Ejemplo 9 N-(5-(3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il) ciclopropanosulfonamida**

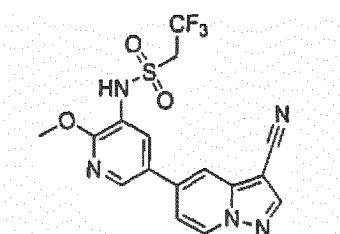


A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (50 mg, 0,225 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron *N*-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (96 mg, 0,270 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48 mg, 0,45 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 mg, 0,045 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 90 °C durante 3,5 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>, a continuación se enfrió a t a y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se filtró a través de una capa de CELITE®, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (30 ml) y salmuera (30 ml). A continuación, la fase orgánica separada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 66 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 370,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,61 (d, J = 7,26 Hz, 1H), 8,27-8,25 (m, 2H), 8,09 (d, J = 2,07 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 1,77, 7,35 Hz, 1H), 6,80 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,07-0,99 (m, 2H).

35 **Ejemplo 10 N-(5-(3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida**



40

Etapa 1) N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida

A una solución de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (500 mg, 2,46 mmol) en piridina (10 ml) se añadió cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (898 mg, 4,92 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a t a durante 18 horas, después se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml x 2) y salmuera (25 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (859 mg, 100 %) que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

EM (IEN, pos. ion) m/z: 348,9 [M+H]<sup>+</sup>;

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,03 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 7,00 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (c, J = 8,73 Hz, 2H).

Etapa 2) 2,2,2-trifluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)etanosulfonamida

Una mezcla de *N*-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida (500 mg, 1,43 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,45 g, 5.729 mmol) y KOAc (562 mg, 5.729 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con nitrógeno varias veces, y a continuación se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (248 mg, 0,304 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 3,5 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml). La mezcla resultante se filtró a través de una capa de CELITE®, y el filtrado se lavó con agua (25 ml x 3) y salmuera (35 ml). La fase orgánica separada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (395 mg, 70 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 397,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,36 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 6,94 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,85 (c, J = 7,82 Hz, 2H), 1,33 (s, 12H).

15

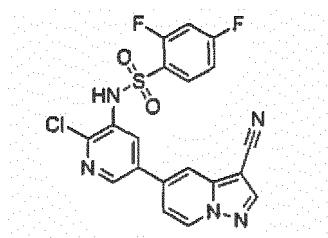
Etapa 3) *N*-(5-(3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida

A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,450 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se añadieron 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)etanosulfonamida (196 mg, 0,495 mmol), KOAc (88 mg, 0,900 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (74 mg, 0,09 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 90 °C durante 2,5 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>, a continuación se enfrió a t a y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, a continuación, el residuo se diluyó con EtOAc (35 ml), y la mezcla resultante se filtró a través de una capa de CELITE®. La torta de filtro se lavó con EtOAc (35 ml) y el filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (15 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica separada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 2,5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (94 mg, 51 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 412,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,15 (s, 1H), 9,03 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,05 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,80, 7,26 Hz, 1H), 4,63 (c, J = 9,78 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H).

30

**Ejemplo 11 *N*-(2-cloro-5-(3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida**

35

A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonitrilo (110 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron *N*-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida (235 mg, 0,55 mmol), KOAc (98 mg, 1 mmol), H<sub>2</sub>O (2 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (81 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó a 93 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas, después se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4,5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 59 %).

EM (IEN, pos. ion) m/z: 446,0 [M+H]<sup>+</sup>;

45

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,98 (s a, 1H), 9,08 (d, J = 7,29 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,67 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41-8,39 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H).

**ENSAYOS BIOLÓGICOS**

La eficacia de los compuestos divulgados en el presente documento como inhibidores de las quinasas PI3 y las quinasas mTOR se pueden evaluar de la siguiente forma. Los resultados del ensayo demuestran que algunos de los compuestos divulgados en el presente documento inhiben fuertemente PI3Ks y mTOR.

55

El sistema CL/EM/EM utilizado en el análisis consistió en un desgasificador al vacío Agilent 1200 Series, bomba binaria, automuestreador para placa de pocillos, compartimento termostatizado para columna, el espectrómetro de masas Agilent G6430 Triple Quadrupole con una fuente de ionización por electropulverización (ESI). El análisis cuantitativo se realizó usando el modo MRM. Los parámetros de las transiciones MRM se recogen en la Tabla A.

Tabla A

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| MRM               | 490,2→ 383,1      |
| Fragmentador      | 230 V             |
| CE                | 55 V              |
| Temp secado gas   | 350 °C            |
| Nebulizar         | 40 psi (27,6 kPa) |
| Caudal secado gas | 10 l/min          |

Se usó para el análisis una columna Waters XBridge XDB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5  $\mu$ M. Se inyectaron 5  $\mu$ l de las muestras. Condición de análisis: La fase móvil era ácido fórmico al 0,1 % en agua (A) y ácido fórmico al 0,1 % en metanol (B). El caudal fue 0,4 ml/min. Y el gradiente de la Fase móvil se recoge en la Tabla B.

Tabla B

| Tiempo  | Gradiente Fase móvil B |
|---------|------------------------|
| 0,5 min | 5 %                    |
| 1,0 min | 95 %                   |
| 2,2 min | 95 %                   |
| 2,3 min | 5 %                    |
| 5,0 min | detención              |

Como alternativa, se usaron un espectrómetro CL/EM/EM Agilent 6330 series equipado con bombas binarias G1312A, un automuestreador G1367A y un detector G1314C UV. Se usó una fuente ESI en el espectrómetro CL/EM/EM. El análisis se realizó en el modo de ion positivo según sea adecuado, y la transición MRM de cada analito se optimizó usando disolución estándar. Durante el análisis se usó una columna Capcell MP-C18 100 x 4,6 mm D.I., 5  $\mu$ M (Phenomenex, Torrance, California, EE.UU.). La fase móvil fue acetato de amonio 5 mM, MeOH al 0,1 % en agua (A): acetato de amonio 5 mM, MeOH al 0,1 % en acetonitrilo (B) (70/30, V). El caudal fue 0,6 ml/min. La columna se mantuvo a temperatura ambiente. Se inyectaron 20  $\mu$ l de las muestras.

#### Ejemplo A: Estabilidad del compuesto en microsomas hepáticos de ser humano y de rata

Las incubaciones de microsomas hepáticos de ser humano o rata se realizaron por duplicado en tubos de polipropileno. Las mezclas de incubación típicas consistieron en microsomas hepáticos de ser humano o rata (0,5 mg de proteína/ml), los compuestos de interés (5  $\mu$ M) y NADPH (1,0 mM) en un volumen total de 200  $\mu$ l de tampón fosfato de potasio (PBS, 100 mM, pH=7,4). Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron con PBS de forma que la concentración final en DMSO fue del 0,05 %. Las reacciones enzimáticas se iniciaron mediante la adición de proteína después de una preincubación de 3 minutos, y se incubaron en un baño de agua abierto al aire a 37 °C. Las reacciones se terminaron en diferentes puntos temporales (0, 5, 10, 15, 30, 60 min) mediante la adición de un volumen igual de acetonitrilo enfriado en hielo. Las muestras se almacenaron a -80 °C hasta su análisis mediante CL/EM/EM.

Las concentraciones de los compuestos en las muestras de incubación de microsomas hepáticos de ser humano o rata se determinaron por un método CL/EM/EM. Los intervalos de linealidad en el intervalo de concentraciones se determinaron para cada uno de los compuestos estudiados.

Se realizó una incubación paralela usando microsomas desnaturadas como control negativo, y las reacciones se terminaron en diferentes puntos temporales (0, 15, 60 min) tras su incubación a 37 °C.

Se seleccionó dextrometorfano (70  $\mu$ M) como el control positivo, y las reacciones se terminaron en diferentes puntos temporales (0, 5, 10, 15, 30, 60 min) tras su incubación a 37 °C. Tanto las muestras de control positivo como las de control negativo se incluyeron en cada ensayo para garantizar la integridad del sistema de incubación de los microsomas.

#### Análisis de los datos

Las concentraciones de los compuestos en microsomas hepáticos de ser humano o rata se representaron gráficamente en forma de porcentaje del punto de control pertinente a tiempo cero para cada reacción. Los valores de  $LC_{int}$  *in vivo* se extrapolaron (ref.: Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. "Prediction of human hepatic clearance from *in vivo* animal experiments and *in vitro* metabolic studies con liver microsomes from animals and humans", Drug Metabolism and Disposition, 2001, 29, 1316-1324).

Tabla 2 Estabilidad de microsomas hepáticos de ser humano y rata

| Ejemplo n.º | Ser humano             |                               | Rata                   |                               |
|-------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|
|             | T <sub>1/2</sub> (min) | CL <sub>int</sub> (ml/min/kg) | T <sub>1/2</sub> (min) | CL <sub>int</sub> (ml/min/kg) |
| Ej. 1       | 710,7                  | 2,45                          | 175,4                  | 14,16                         |
| Ej. 2       | ∞                      | N/A                           | ∞                      | N/A                           |
| Ej. 3       | 2404                   | 0,72                          | 575,1                  | 4,32                          |
| Ej. 4       | 299,2                  | 5,81                          | 153,3                  | 16,20                         |
| Ej. 5       | 303,0                  | 5,74                          | 216,7                  | 11,46                         |
| Ej. 6       | ∞                      | N/A                           | ∞                      | N/A                           |
| Ej. 7       | 3344                   | 0,52                          | 92,42                  | 26,87                         |
| Ej. 8       | 7825                   | 0,22                          | 1262                   | 1,97                          |
| Ej. 10      | 1223                   | 2,03                          | ∞                      | N/A                           |

Ejemplo B: Evaluación de la farmacocinética después de la administración intravenosa y oral de los compuestos divulgados en el presente documento en ratones, ratas, perros y monos

5 Los compuestos divulgados en el presente documento se evaluaron mediante estudios farmacocinéticos en ratones, ratas, perros o monos. Los compuestos se administraron en forma de solución acuosa, 2 % HPMC + 1 % TWEEN®80 en solución acuosa, 5 % DMSO + 5 % solutol en solución salina, suspensión de MC al 4 % o cápsula. Para la administración intravenosa, los animales recibieron, por lo general, una dosis de 1 o 2 mg/kg. Para la 10 dosificación oral (p.o.), los ratones y las ratas recibieron, por lo general, una dosis de 5 o 10 mg/kg, y los perros y monos recibieron, por lo general, una dosis de 10 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre (0,3 ml) en los puntos temporales de 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12 y 24 h o en los puntos temporales de 0,083, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 h y se centrifugaron a 3.000 o 4000 rpm durante 2 a 10 min. Las soluciones de plasma se 15 recogieron y se almacenaron a -20 °C o -70 °C hasta que se analizaron mediante CL/EM/EM como se ha descrito anteriormente.

Tabla 3 Perfiles farmacocinéticos en ratas

| Ejemplo n.º | dosificación IV |                      |                                |               |                        | F (%)  |
|-------------|-----------------|----------------------|--------------------------------|---------------|------------------------|--------|
|             | dosis (mg/kg)   | T <sub>1/2</sub> (h) | ABC <sub>final</sub> (ng.h/ml) | Cl/F (l/h/kg) | V <sub>ss</sub> (l/kg) |        |
| Ej. 1       | 2               | 3,93                 | 12121                          | 0,17          | 0,32                   | 102,00 |
| Ej. 2       | 2               | 3,70                 | 7720                           | 0,26          | 0,80                   | 69,48  |
| Ej. 3       | 2               | 2,77                 | 7069                           | 0,29          | 0,85                   | 94,75  |
| Ej. 4       | 2               | 1,93                 | 7353                           | 0,28          | 0,48                   | 91,75  |
| Ej. 5       | 2               | 3,00                 | 35176                          | 0,05          | 0,20                   | 96,20  |
| Ej. 6       | 1               | 10,96                | 40869                          | 0,02          | 0,24                   | 50,80  |
| Ej. 7       | 1               | 3,94                 | 5328                           | 0,19          | 0,63                   | 80,10  |
| Ej. 8       | 1               | 10,77                | 41751                          | 0,02          | 0,28                   | 103,40 |
| Ej. 10      | 1               | 2,74                 | 1240                           | 0,76          | 1,72                   | 112,95 |

Tabla 4 Perfiles farmacocinéticos en ratones, perros y monos

| Ejemplo n.º | Especie | dosificación IV |                      |                                |               |                        | F (%) |
|-------------|---------|-----------------|----------------------|--------------------------------|---------------|------------------------|-------|
|             |         | dosis (mg/kg)   | T <sub>1/2</sub> (h) | ABC <sub>final</sub> (ng.h/ml) | Cl/F (l/h/kg) | V <sub>ss</sub> (l/kg) |       |
| Ej. 3       | Ratón   | 1               | 5,45                 | 57059                          | 0,02          | 0,13                   | 79,3  |
|             | Perro   | 1               | 0,67                 | 3672                           | 0,27          | 0,23                   | 108,5 |
|             | Mono    | 1               | 9,70                 | 5978                           | 0,16          | 0,92                   | 59,8  |
| Ej. 4       | Ratón   | 1               | 1,11                 | 5812                           | 0,17          | 0,18                   | 70,0  |
|             | Perro   | 1               | 6,13                 | 9069                           | 0,11          | 0,19                   | 108,5 |
|             | Mono    | 1               | 4,64                 | 5739                           | 0,18          | 0,42                   | 24,0  |

20

Ejemplo C: Ensayo de la actividad quinasa

La eficacia de los compuestos divulgados en el presente documento como inhibidores de las quinasas PI3 y las

quinasas mTOR se pueden evaluar de la siguiente forma.

Descripción general del ensayo de quinasas

- 5 El ensayo de quinasas se puede llevar a cabo por medida de la incorporación de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P ATP en proteína básica de  
10 mielina (MBP) inmovilizada. Placas de 384 pocillos de color blanco y alta unión (Greiner) se revistieron con MBP  
15 (Sigma, n.º de catálogo M-1891) mediante incubación de 60  $\mu$ l/pocillo de 20  $\mu$ g/ml de MBP en suero salino  
20 tamponado con Tris (TBS; Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM) durante 24 h a 4 °C. Las placas se  
lavaron 3x con 100  $\mu$ l de TBS. Las reacciones de las quinasas se llevaron a cabo en un volumen total de 34  $\mu$ l en  
25 tampón quinasa (Hepes 5 mM pH 7,6, NaCl 15 mM, gammaglobulina de bovino al 0,01 % (Sigma, n.º de catálogo I-  
5506), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0,02 %). Las diluciones de los compuestos se realizaron en DMSO y  
30 se añadieron a los pocillos de ensayo hasta una concentración final en DMSO del 1 %. Cada punto de datos se  
midió por duplicado, y se llevaron a cabo al menos dos ensayos duplicados para la determinación de cada  
35 compuesto individual. Se añadió la enzima a concentraciones finales de 10 nM o 20 nM, por ejemplo. Una mezcla de  
40 ATP sin marcar y  $\gamma$ -<sup>33</sup>P ATP se añadió para iniciar la reacción (2 x 10<sup>6</sup> cpm de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P ATP por pocillo (3000 Ci/mmol)  
45 y ATP sin marcar 10  $\mu$ M, normalmente. Las reacciones se llevaron a cabo durante 1 hora a ta con agitación. Las  
50 placas se lavaron 7x con TBS, seguido de la adición de 50  $\mu$ l/pocillo de fluido de centelleo (Wallac). Las placas se  
leyeron con un contador Wallac Trilux. Esto es solamente un formato de este tipo de análisis; son posibles otras  
55 formas diferentes, como sabe el experto en la técnica.
- El procedimiento de ensayo anterior se puede utilizar para determinar la  $IC_{50}$  para la inhibición y/o la constante de  
60 inhibición,  $K_i$ . La  $IC_{50}$  se define como la concentración del compuesto necesaria para reducir la actividad de la  
65 enzima en un 50 % en las condiciones del ensayo. El valor de la  $IC_{50}$  se estima preparando una curva de 10 puntos  
70 usando una dilución en serie 1/2 log (por ejemplo, una curva típica se puede preparar usando las siguientes  
75 concentraciones de los compuestos: 10  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,3  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,03  $\mu$ M, 0,01  $\mu$ M, 0,003  $\mu$ M, 0,001  $\mu$ M y 0  
80  $\mu$ M).

**PROTOCOLO GENERAL DEL ENSAYO DE LA QUINASA PI3**

- 30 PI3K (p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ ) (h) [Ensayo no radioactivo]

PI3K (p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ ) (h) se incubó en tampón de ensayo que contenía 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol 10  $\mu$ M y  
35 MgATP (concentración según necesidad). La reacción se inició mediante la adición de la solución de ATP. Después  
40 de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución de  
45 detención que contenía EDTA y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato biotinilado. Finalmente, se añadió tampón de  
50 detección, que contenía un anticuerpo monoclonal dirigido contra GST marcado con europio, un dominio PH de  
55 GRP1 marcado con GST y estreptavidina alofícocianina. A continuación, la placa se leyó en el modo de  
60 fluorescencia resuelta en tiempo, y la señal homogénea de la fluorescencia resuelta en tiempo (HTRF) se determinó  
65 de acuerdo con the formula

$$HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm).$$

PI3K (p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ ) (h) [Ensayo no radioactivo]

45 PI3K (p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ ) (h) se incubó en tampón de ensayo que contenía, 5-bisfosfato de fosfatidilinositol-4 10  $\mu$ M y  
50 MgATP (concentración según necesidad). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla MgATP. Después  
55 de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución de  
60 detención que contenía EDTA y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato biotinilado. Finalmente, se añadió tampón de  
65 detección, que contenía un anticuerpo monoclonal dirigido contra GST marcado con europio, un dominio PH de  
70 GRP1 marcado con GST y estreptavidina alofícocianina. A continuación, la placa se leyó en el modo de  
75 fluorescencia resuelta en tiempo, y la señal homogénea de la fluorescencia resuelta en tiempo (HTRF) se determinó  
80 de acuerdo con the formula

$$HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$$

- 55 PI3K (p110 $\delta$ /p85 $\alpha$ ) (h) [Ensayo no radioactivo]

PI3K (p110 $\delta$ /p85 $\alpha$ ) (h) se incubó en tampón de ensayo que contenía, 5-bisfosfato de fosfatidilinositol-4 10  $\mu$ M y  
60 MgATP (concentración según necesidad). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla MgATP. Después  
65 de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución de  
70 detención que contenía EDTA y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato biotinilado. Finalmente, se añadió tampón de  
75 detección, que contenía un anticuerpo monoclonal dirigido contra GST marcado con europio, un dominio PH de  
80 GRP1 marcado con GST y estreptavidina alofícocianina. A continuación, la placa se leyó en el modo de  
85 fluorescencia resuelta en tiempo, y la señal homogénea de la fluorescencia resuelta en tiempo (HTRF) se determinó  
90 de acuerdo con the formula

HTRF = 10000 x (Em665nm/Em620nm).

PI3K (p120y) (h) [Ensayo radioactivo]

- 5 PI3K (p120y) (h) se incubó en tampón de ensayo que contenía, 5-bisfosfato de fosfatidilinositol-4 10  $\mu$ M y MgATP (concentración según necesidad). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla MgATP. Despues de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución de detención que contenía EDTA y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato biotinilado. Finalmente, se añadió tampón de detección, que contenía un anticuerpo monoclonal dirigido contra GST marcado con europio, un dominio PH de GRP1 marcado con GST y estreptavidina aloficocianina. A continuación, la placa se leyó en el modo de fluorescencia resuelta en tiempo, y la señal homogénea de la fluorescencia resuelta en tiempo (HTRF) se determinó de acuerdo con the formula

15 HTRF = 10000 x (Em665nm/Em620nm).

mTOR (h)

- 20 mTOR (h) se incubó con HEPES 50 mM HEPES pH 7,5, EDTA 1 mM, TWEEN®20 al 0,01 %, sustrato 2 mg/ml, cloruro de manganeso 3 mM, y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según necesidad). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla MnATP. Despues de incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 3 %. A continuación, un alícuota de la reacción (10  $\mu$ l) se esparció sobre un lecho de filtración P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento por centelleo.
- 25 Los ensayos de las quinasas descritos en el presente documento se realizaron en Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD2 1SW, Reino Unido.

- 30 Los compuestos divulgados en el presente documento muestran potentes actividades en los ensayos de PI3K $\alpha$  (h) y mTOR (h). La Tabla 5 relaciona los valores de  $IC_{50}$  de algunos ejemplos descritos en el presente documento en los ensayos de PI3K $\alpha$  (h) y mTOR (h).

Tabla 5 Datos de inhibición de las quinasas

| Ejemplo n. <sup>o</sup> | $IC_{50}$ (nM) |                             |                            |                             |       |
|-------------------------|----------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------|
|                         | mTOR           | PI3K                        |                            |                             |       |
|                         |                | p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ | p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ | p110 $\delta$ /p85 $\alpha$ | p120y |
| Ej. 1                   | 9              | 4                           | 84                         | 5                           | 6     |
| Ej. 2                   | 4              | 4                           | 45                         | 5                           | 5     |
| Ej. 3                   | 4              | 4                           | 41                         | 2                           | 6     |
| Ej. 4                   | 4              | 1                           | 22                         | 1                           | 15    |
| Ej. 5                   | 7              | 3                           | 75                         | 1                           | 6     |

- 35 Como alternativa, las actividades quinasa de los compuestos se pueden medir con KINOMEscan™, que se basa en un ensayo de unión con competición que mide cuantitativamente la capacidad de un compuesto para competir con un ligando inmovilizado dirigido a un sitio activo. El ensayo se realizó combinando tres componentes: quinasa con ADN marcado; ligando inmovilizado; y un compuesto de ensayo. La capacidad del compuesto de ensayo para competir con el ligando inmovilizado se midió mediante PCR cuantitativa para la etiqueta del ADN.
- 40 En la mayoría de los análisis, las cepas de fago T7 marcadas para la quinasa se prepararon en un hospedador *E. coli* derivado de la cepa BL21. *E. coli* se hicieron crecer hasta la fase logarítmica y se infectaron con el fago T7 y se incubaron con agitación a 32 °C hasta su lisis. Los lisados se centrifugaron y se filtraron para eliminar los residuos celulares. Las restantes quinasas se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección mediante PCRc. Perlas magnéticas revestidas con estreptavidina se trajeron con ligandos de molécula
- 45 pequeña biotinilados durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinad de afinidad para los ensayos de las quinasas. Las perlas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SEABLOCK™ (Pierce), BSA al 1 %, TWEEN®20 al 0,05 %, DTT 1 M) para eliminar el ligando no unido y reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando quinasas, perlas de afinidad con ligando, y compuestos de ensayo en tampón de unión 1x (SEABLOCK™ al 20 %, 0,17x PBS, TWEEN®20 al 0,05 %, DTT 6 M). Todas las reacciones se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de poliestireno en un volumen final de 0,135 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, TWEEN®20 al 0,05 %). Las perlas se volvieron a suspender en tampón de elución (1x PBS, TWEEN®20 al 0,05 %, ligando de afinidad no biotinilado 0,5  $\mu$ M) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de la quinasa en los eluatos se midió con la PCRc.
- 50

Los ensayos de las quininas descritos en el presente documento se llevaron a cabo usando el servicio de perfilado KINOMEscan™ en DiscoveRx Corporation, 42501 Albrae St. Fremont, CA 94538, EE.UU.

Ejemplo D: Modelos de xenoinjerto de tumor

5 La eficacia de los compuestos divulgados en el presente documento se evaluó en un modelo murino estándar de tumorigénesis. Células tumorales humanas (células de glioblastoma U87MG procedentes de la ATCC) se expandieron en cultivo, se recogieron, y se inyectaron por vía subcutánea en el flanco posterior de ratones atípicos sin pelo hembra de 6-7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Hunan SLAC Laboratory Animal, Co.) (n = 6-10 para el 10 grupo del vehículo y para cada grupo de dosificación). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100-250 mm<sup>3</sup>, los animales se aleatorizaron entre el control con vehículo (por ejemplo, 5 % DMSO+70 % CAPTISOL® (30 %), HCl al 7 % (pH1), CAPTISOL® al 18 % (30 %); o DMSO al 7 %, HCl al 7 % (pH1), CAPTISOL® al 70 % (30 %), CAPTISOL® al 16 % (30 %), o similar) y los grupos de compuesto. La posterior administración del compuesto mediante sonda nasogástrica comenzó en cualquier momento entre el día 0 al días 15 tras el estímulo tumoral, y por 15 lo general continuó una vez al día durante la totalidad del experimento.

Análisis de la inhibición del crecimiento tumoral (TGI)

20 La progresión del crecimiento independiente se evaluó mediante los volúmenes del tumor y se registraron en función del tiempo. El eje mayor (L) y menor (W) de los tumorales subcutáneos se midieron con calibres dos veces a la semana, y el volumen del tumor (VT) se calculó como (L x W<sup>2</sup>)/2. Se calculó el TGI como la diferencia entre los volúmenes tumorales promedio de los ratones tratados con vehículo y tratados con fármaco, se expresaron como porcentaje del volumen tumoral medio del grupo control tratado con vehículo, mediante la siguiente relación:

$$\% \text{TGI} = \left( \frac{\text{volumen tumoral medio}_{\text{control}} - \text{volumen tumoral medio}_{\text{tratado con fármaco}}}{\text{Volumen tumoral medio}_{\text{control}}} \right) \times 100$$

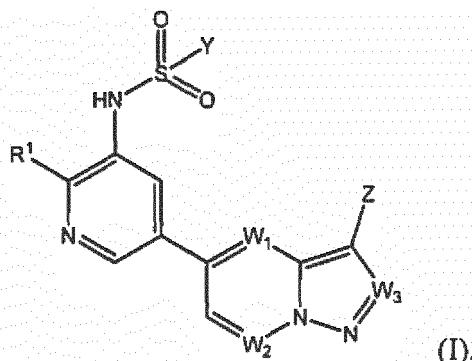
25 El análisis estadístico inicial se realizó con análisis con medidas repetidas de la varianza (RMANOVA), seguido por la prueba de Scheffe que analiza múltiples comparaciones. Vehículo solo (5 % DMSO+70 % CAPTISOL® (30 %), HCl al 7 % (pH1), CAPTISOL® al 18 % (30 %); o DMSO al 7 %, HCl al 7 % (pH1), CAPTISOL® al 70 % (30 %), 16 % CAPTISOL® (30 %), o similar) es el control negativo.

30 Tabla 6 Resultados seleccionados de los estudios con el modelo de xenoinjerto del tumor (U87MG)

| Ejemplo n.º     | Dosificación (mg/kg) | %TGI  |  |
|-----------------|----------------------|-------|--|
|                 |                      | U87MG |  |
| Ej. 1 (12 días) | 1                    | 26    |  |
|                 | 3                    | 37    |  |
|                 | 10                   | 68    |  |
| Ej. 2 (12 días) | 1                    | 59    |  |
|                 | 3                    | 76    |  |
| Ej. 3 (13 días) | 0,3                  | 26    |  |
|                 | 1                    | 70    |  |
|                 | 3                    | 95    |  |
| Ej. 4           | 1                    | 32    |  |
| (13 días)       | 3                    | 53    |  |
|                 | 10                   | 89    |  |

## REIVINDICACIONES

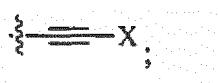
1. Un compuesto que tiene la Formula (I):



5

o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato o una sal farmacéutica de los mismos, en la que:

- 10       $W_1$  es N o  $CR^c$ ;  
 cada uno de  $W_2$  y  $W_3$  es independientemente  $CR^c$ ;  
 $Z$  es CN,  $N_3$ , o



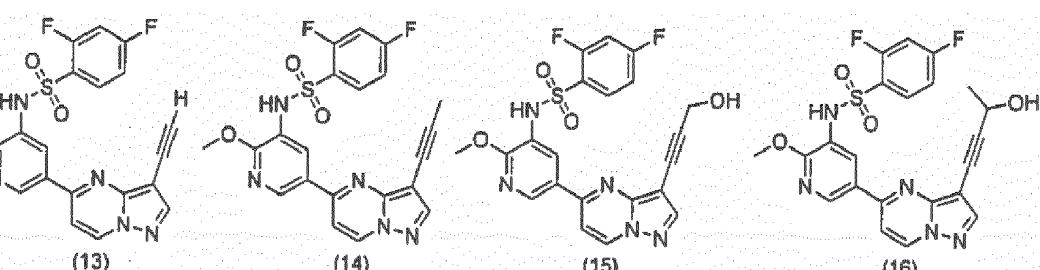
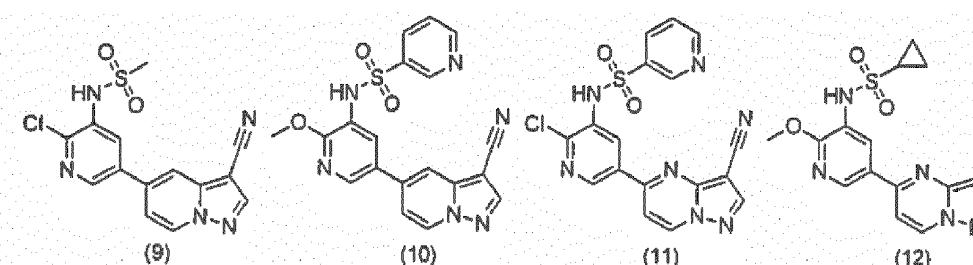
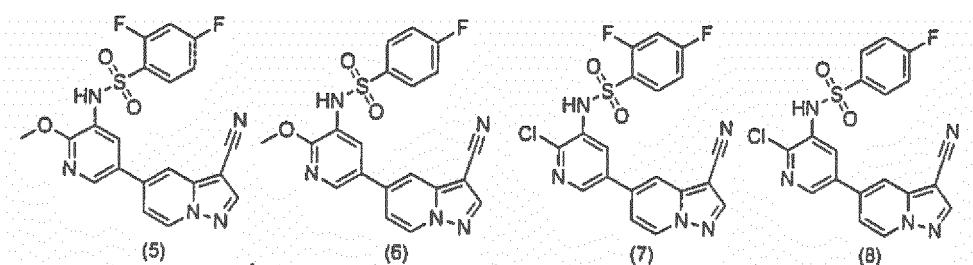
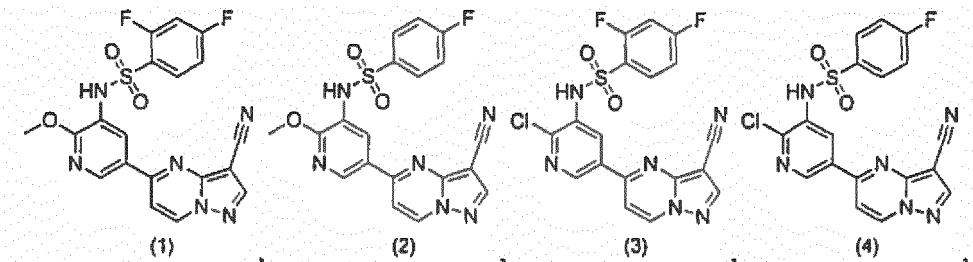
15      X es H, D, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclico ( $C_3-C_6$ ), alquilen-( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o -alquilen ( $C_1-C_4$ )-heterociclico ( $C_3-C_6$ ), en donde cada uno de alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclico ( $C_3-C_6$ ), alquilen-( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y -alquilen ( $C_1-C_4$ )-heterociclico ( $C_3-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN,  $N_3$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^aR^b$ ,  $-C(=O)NR^aR^b$ , alquilo ( $C_1-C_3$ ), haloalquilo ( $C_1-C_3$ ), alquenilo ( $C_2-C_4$ ) y alquinilo ( $C_2-C_4$ );  
 20      Y es alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclico ( $C_3-C_6$ ), alquilen-( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alquilen-( $C_1-C_4$ )-heterociclico ( $C_3-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en donde cada uno de alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclico ( $C_3-C_6$ ), alquilen-( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alquilen-( $C_1-C_4$ )-heterociclico ( $C_3-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN,  $N_3$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^b$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), alquilen-( $C_1-C_4$ )-CN, alquilen-( $C_1-C_4$ )-OR<sup>a</sup>, alquilen-( $C_1-C_4$ )-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo ( $C_6-C_{10}$ ) y heteroarilo de 5-10 miembros;  
 25       $R^1$  es H, D, Cl,  $OR^a$ ,  $NR^aR^b$ , ( $C_1-C_6$ ) alifático o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), en donde cada uno del ( $C_1-C_6$ )alifático y el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN,  $N_3$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$  y  $NR^aR^b$ ;  
 30      cada  $R^a$  y  $R^b$  es independientemente H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclico ( $C_3-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, alquilen-( $C_1-C_4$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilen-( $C_1-C_4$ )-(heteroarilo de 5-10 miembros) o  $R^a$  y  $R^b$  se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en donde cada uno de los sustituyentes anteriores está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN,  $N_3$ , OH, NH<sub>2</sub>, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) y alquilamino ( $C_1-C_6$ ); y cada  $R^c$  es independientemente H.

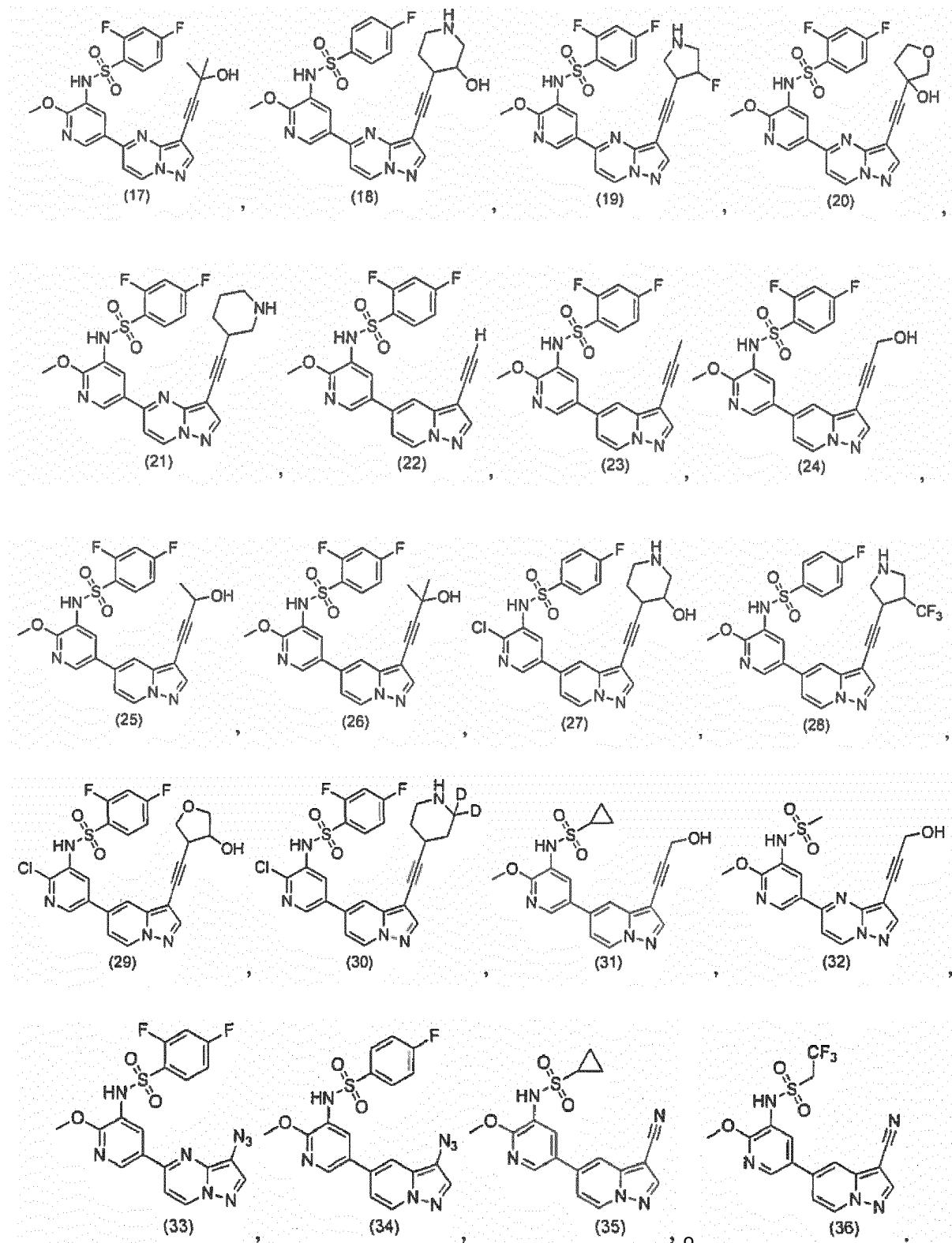
40      2. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, en el que Y es alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en donde cada uno de alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN,  $N_3$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NR^aR^b$ ,  $-C(=O)NR^aR^b$ , alquilo ( $C_1-C_3$ ), haloalquilo ( $C_1-C_3$ ), alquenilo ( $C_2-C_4$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) y heteroarilo de 5-10 miembros.

45      3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que  $R^1$  es H, D, Cl,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $OCH_3$  u  $OCH_2CH_3$ .

50

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:





5

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un soporte, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

10 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar la

aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar o una combinación de los mismos.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente terapéutico adicional es clorambucilo, melfalán, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, dacarbazina, temozolomida, procarbazina, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, fludarabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, etopósido, trabectedina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina, ixabepilona, tamoxifeno, flutamida, análogos de gonadorelina, megestrol, prednisona, dexametasona, metilprednisolona, talidomida, interferón alfa, leucovorina, sirolimus, temsirolimus, everolimus, afatinib, alisertib, amuvatinib, apatinib, axitinib, bortezomib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacotinib, danusertib, dasatinib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, icotinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, nilotinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, catumaxomab, cetuximab, denosumab, gemtuzumab, ipilimumab, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab o una combinación de los mismos.
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en prevenir, controlar, tratar o disminuir la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.
9. El compuesto o la composición farmacéutica para uso en prevenir, controlar, tratar o disminuir la gravedad de un trastorno proliferativo de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el trastorno proliferativo es un cáncer metastásico, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma, un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para su uso en la inhibición o la modulación de la actividad de una proteína quinasa en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con el compuesto o la composición farmacéutica.
11. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso en la inhibición o la modulación de la actividad de una proteína quinasa de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la proteína quinasa es una proteína tirosina de un receptor.
12. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso en la inhibición o la modulación de la actividad de una proteína quinasa de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la tirosina quinasa del receptor es PI3K mTOR, o una combinación de las mismas.