

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 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

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2014** **PCT/US2014/016643**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014** **WO14130375**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2014** **E 14754663 (4)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018** **EP 2958564**

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

30 Prioridad:

**21.02.2013 US 201361767721 P**

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

73 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%)**

72 Inventor/es:

**XI, NING**

74 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).



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 as novel drug targets" Current Drug Targets, 2011, 12, 1056-1081; "Progress in the preclinical discovery and clinical development of class I and dual class I/IV phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitors" Current Med. Chem., 2011, 18, 2686-2714).

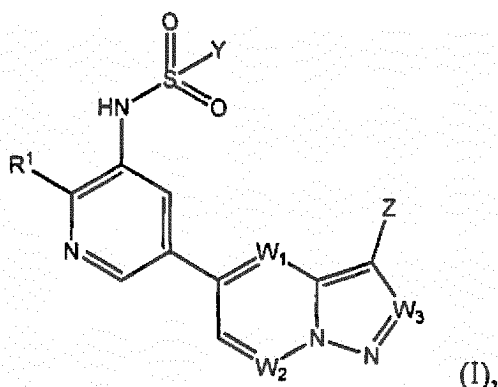
### Sumario de la invención

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.

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 divulgan en el presente documento compuestos que tienen 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, R¹, Z, W₁, W₂ y W₃ es como se define en el presente documento.

En determinadas divulgaciones, cada uno de W₁, W₂ y W₃ es independientemente N o CRᶜ; Z es D, CN, N₃, o



X es H, D, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo (C₃-C₆), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), alquilen-(C₁-C₄)-heterociclilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₀), 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 (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo (C₃-C₆), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), alquilen-(C₁-C₄)-heterociclilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N₃, ORᵃ, SRᵃ, NRᵃRᵇ, -C(=O)NRᵃRᵇ, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆),



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, 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.

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

### 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.

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, 75ª 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.

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.

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.

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.

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

"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, confórmers (rotámeros), isómeros geométricos (*cis/trans*), atropisómeros, etc.

"Quiral" se refiere a moléculas que tienen 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.

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

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómeros 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.

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.

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 l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o l significando que el compuesto es levorrotatorio. 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.

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).

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)







estar unidos a un grupo metilo para formar un metilo dideuterado ( $\text{CD}_2\text{H}$ ), y tres átomos de deuterio pueden estar unidos a un grupo metilo para formar un grupo metilo trideuterado ( $\text{CD}_3$ ).

El término “azido” o “ $\text{N}_3$ ” se refiere a un resto azida. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un grupo metilo para formar azidometano (metil azida,  $\text{MeN}_3$ ); o unido a un grupo fenilo para formar fenil azida ( $\text{PhN}_3$ ).

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 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.

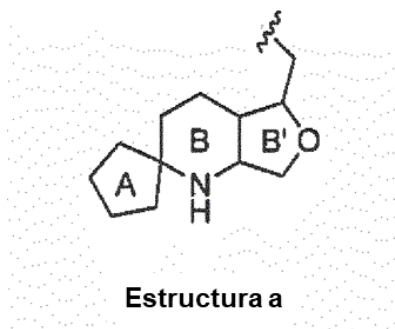
El término “heteroarilo” se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros del anillo, preferentemente, 5 a 12 miembros del anillo, y más preferentemente 5 a 10 miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático, y 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.

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-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 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.

El término “carboxi” o “carboxilo”, utilizado tanto solo como con otros términos, tales como “carboxialquilo”, se refiere a  $-\text{CO}_2\text{H}$ . El término “carbonilo”, utilizado tanto solo como con otros términos, tales como “aminocarbonilo”, representa  $-(\text{C}=\text{O})-$ .

La expresión “anillo bicíclico condensado”, “cíclico condensado”, “biciclilo condensado” o “ciclilo 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).

El término “espirociclilo”, “espirocíclico”, “espirobiciclilo” 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 “espirociclilo” o “espirobiciclilo”. Cada anillo del biciclilo condensado o espirobiciclilo puede ser tanto un carbociclilo como un heterociclilo, 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 tricíclico en el que al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno.

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.

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

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), benciloxycarbonilo (CBZ, Cbz) y 9-fluorenilmetileno-oxi-carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. 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*-toluensulfonil) 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.

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 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.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de bases adecuadas incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, sales de amonio y N<sup>+</sup>(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 productos 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>.

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, retrasar 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

- 5 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 disgregantes, 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, 18ª 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.
- 15

- 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,
- 25 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 PI3K 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
- 30 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.

- 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,
- 40 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.
- 45

#### DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

- 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):
- 50



(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (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>), heterociclilo (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>)-heterociclilo (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.

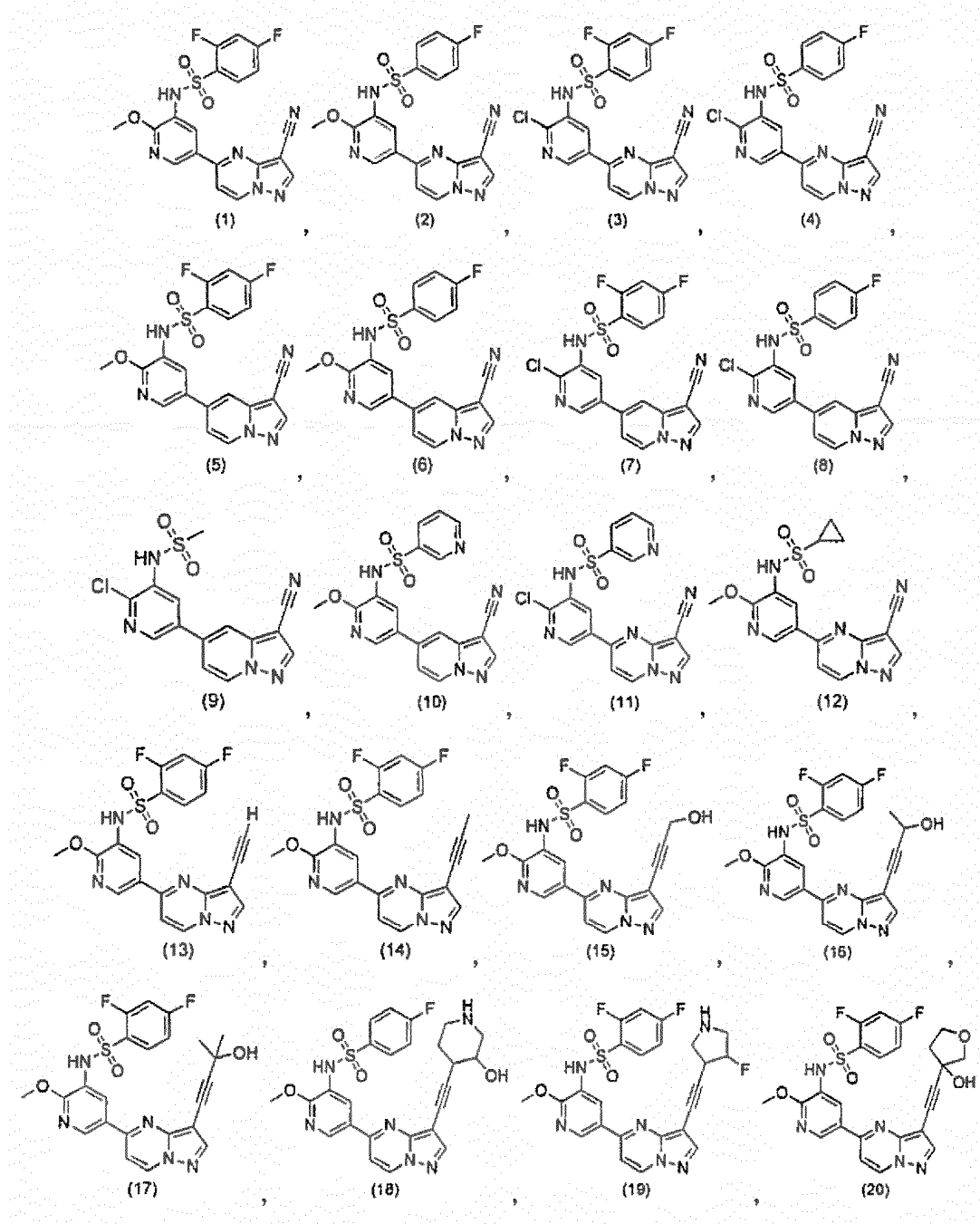
- 5 Y es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente 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>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (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

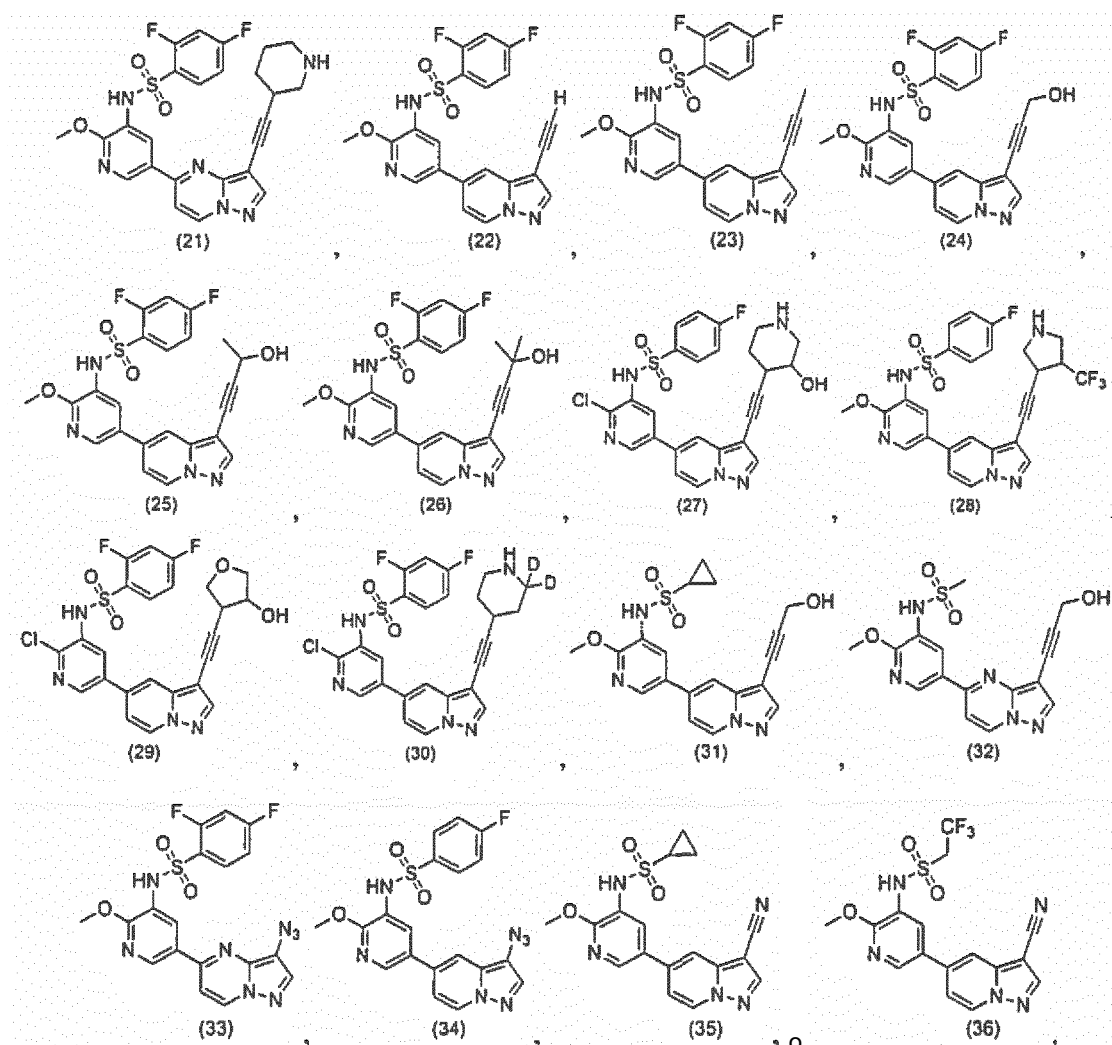
R<sup>1</sup> es H, D, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, u OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 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 química 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,



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  $^{18}\text{F}$  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,  $^2\text{H}$  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  $\text{D}_2\text{O}$ , acetona- $d_6$ , y DMSO- $d_6$ .

## 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. 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.

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., "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology," eds., 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, se divulgan 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.

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.

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 inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intralesional e intracraneal. 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 técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. 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 cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles, como un disolvente o medio de suspensión.

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 versiones polioxietiladas. 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 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.

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 emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir determinados edulcorantes, aromatizantes o agentes colorantes.

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.

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.

La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio 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 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.

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



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(los) ingrediente(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. 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.

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, 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. pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser también de una composición de tal manera que liberan el(los) 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.

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 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.

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 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 casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

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.

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 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.

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





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 retrolental 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.

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  
30 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  
35 o en un momento diferente. En el último caso, la administración puede estadiarse en, por ejemplo, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, o 2 meses.

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  
40 composición divulgado en el presente documento, dando lugar por tanto a la inhibición del crecimiento de la célula. 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  
45 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.

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  
50 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  
55 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.

En determinadas realizaciones de la presente invención una "cantidad eficaz o "dosis eficaz" del compuesto o  
60 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,  
65 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 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.

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 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 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 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 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 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 ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo según modificaciones evidentes 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 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.

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

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.

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 purzas 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.

En toda la memoria descriptiva se utilizan las siguientes abreviaturas:

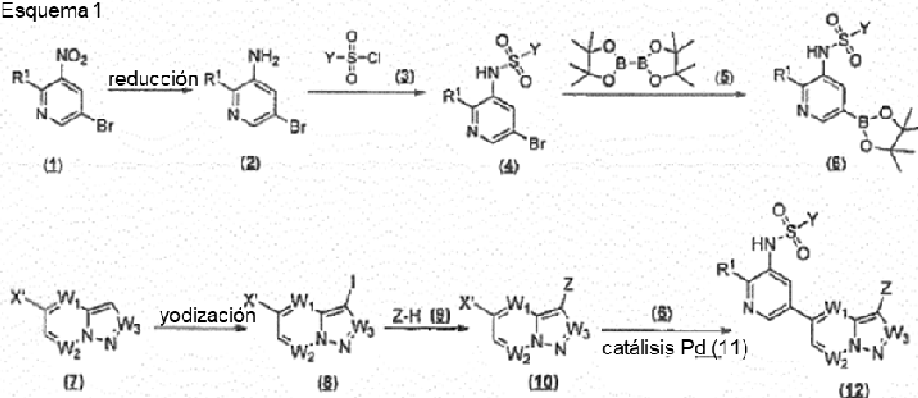
10	Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
	BBr <sub>3</sub>	tribromuro de bromo
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	BOC, Boc	butiloxycarbonilo
15	BSA	albúmina de suero bovino
	CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
	CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM	cloruro de metileno
	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl, MsCl	cloruro de metanosulfonilo
20	CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
	Cu	cobre
	CuI	yoduro cuproso
	DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
25	DEAD	azodicarboxilato de dimetilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA, DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
30	DME	dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
	DPPA	difenilfosforil azida
35	EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc, EA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
	Et <sub>3</sub> N, TEA	triethylamina
40	FBS	suero de feto de ternera
	Fe	hierro
	g	gramo
	h	hora
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
45	HBr	ácido bromhídrico
	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	H <sub>2</sub>	hidrógeno
	H <sub>2</sub> O	agua
50	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrógeno
	HOAc, AcOH	ácido acético
	HOBt	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	diisopropilamina
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
55	KOH	hidróxido potásico
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	LDA	diisopropilamida de litio
	MCPBA	ácido metacloroperbenzoico
	MeCN, CH <sub>3</sub> CN	acetonitrilo
60	Mel	yoduro de metilo
	MeOH, CH <sub>3</sub> OH	metanol
	2-MeTHF	2-metil tetrahidrofurano
	MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
	ml, ml	mililitro
65	min	minuto
	N <sub>2</sub>	nitrógeno

	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
	NaI	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>	amoníaco
	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
25	Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio
	Pd(OH) <sub>2</sub>	hidróxido de paladio
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetraquitrifenilfosfina 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 <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	TEAC	bis(fetra-etilamonio)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

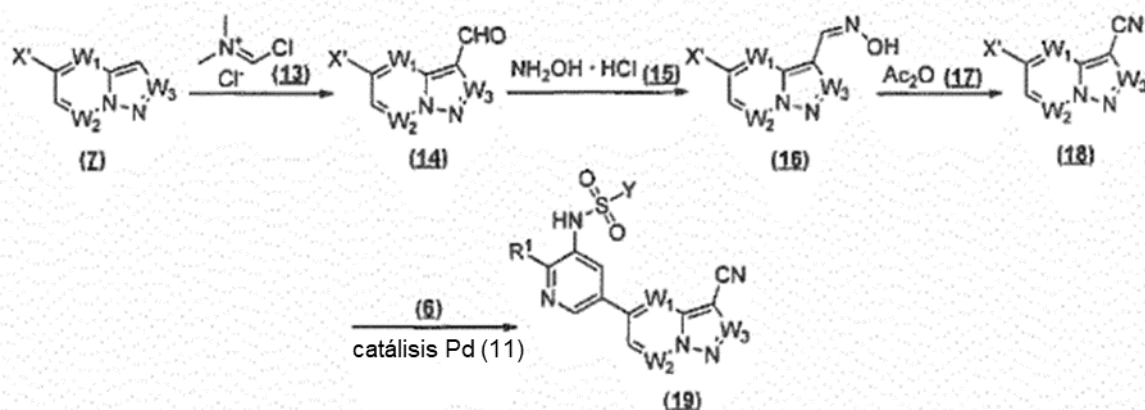


Algunos compuestos con las estructuras definidas mediante la Fórmula (I) se pueden preparar con un método general ilustrado en el Esquema 1. El derivado de nitropiridina (1) se convierte en una aminopiridina (2) en

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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, o piridina en un disolvente aprótico (por ejemplo, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 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 lleve al éster borónico (6).

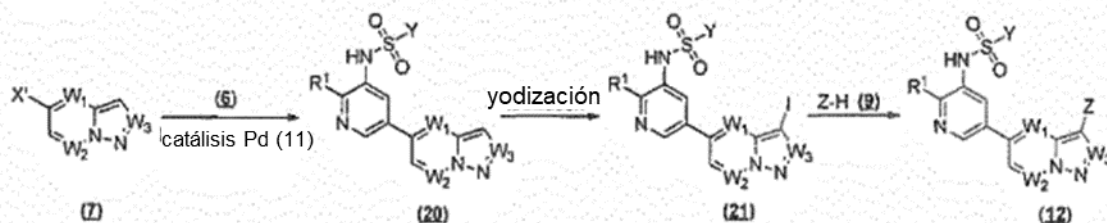
La síntesis del compuesto (12) también se demuestra en el Esquema 1. La yodación del compuesto halogenado (7) con *N*-yodosuccinimida a temperatura ambiente da como resultado el compuesto de yodo (8). El compuesto de yodo (8) se acopla a continuación con el compuesto (9) (es decir, derivados de acetileno, 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)dimetiliminio (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).

















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 µM. Se inyectaron 5 µl 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 µM (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 µl 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 µM) y NADPH (1,0 mM) en un volumen total de 200 µl 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 desnaturalizadas 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 µM) 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 with liver microsomes from animals and humans", Drug Metabolism and Disposition, 2001, 29, 1316-1324).







Los ensayos de las quinasas 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

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 atímicos sin pelo hembra de 6-7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Hunan SLAC Laboratory Animal, Co.) (n = 6-10 para el 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 lo general continuó una vez al día durante la totalidad del experimento.

#### Análisis de la inhibición del crecimiento tumoral (TGI)

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  $(L \times W^2)/2$ . 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:

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

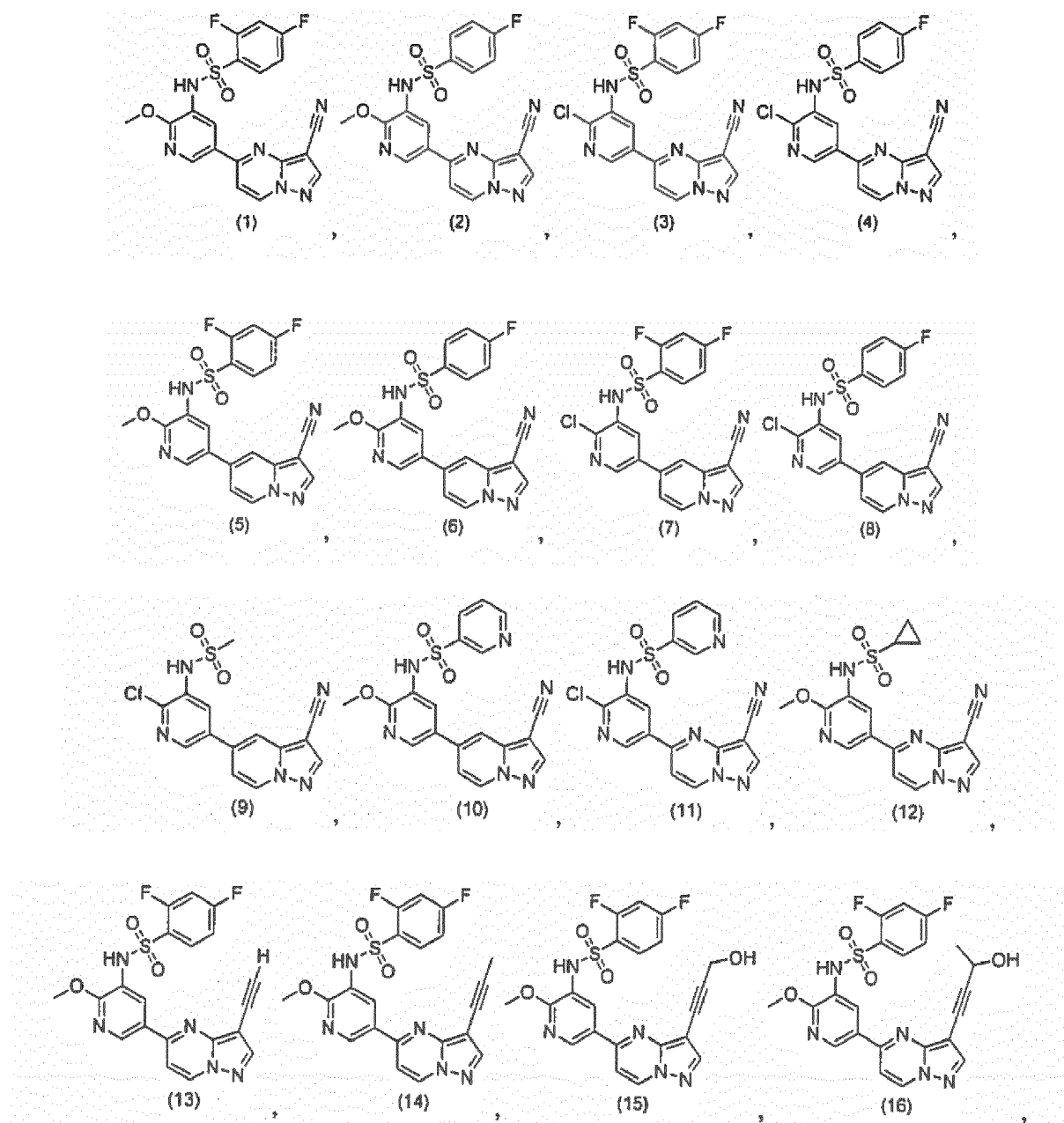
El análisis estadístico inicial se realizó con análisis con medidas repetidas de la varianza (RMANOVA), seguido por la prueba de Scheffe que analiza múltiples comparaciones. Vehículo solo (5 % DMSO+70 % CAPTISOL® (30 %), HCl al 7 % (pH1), CAPTISOL® al 18 % (30 %); o DMSO al 7 %, HCl al 7 % (pH1), CAPTISOL®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

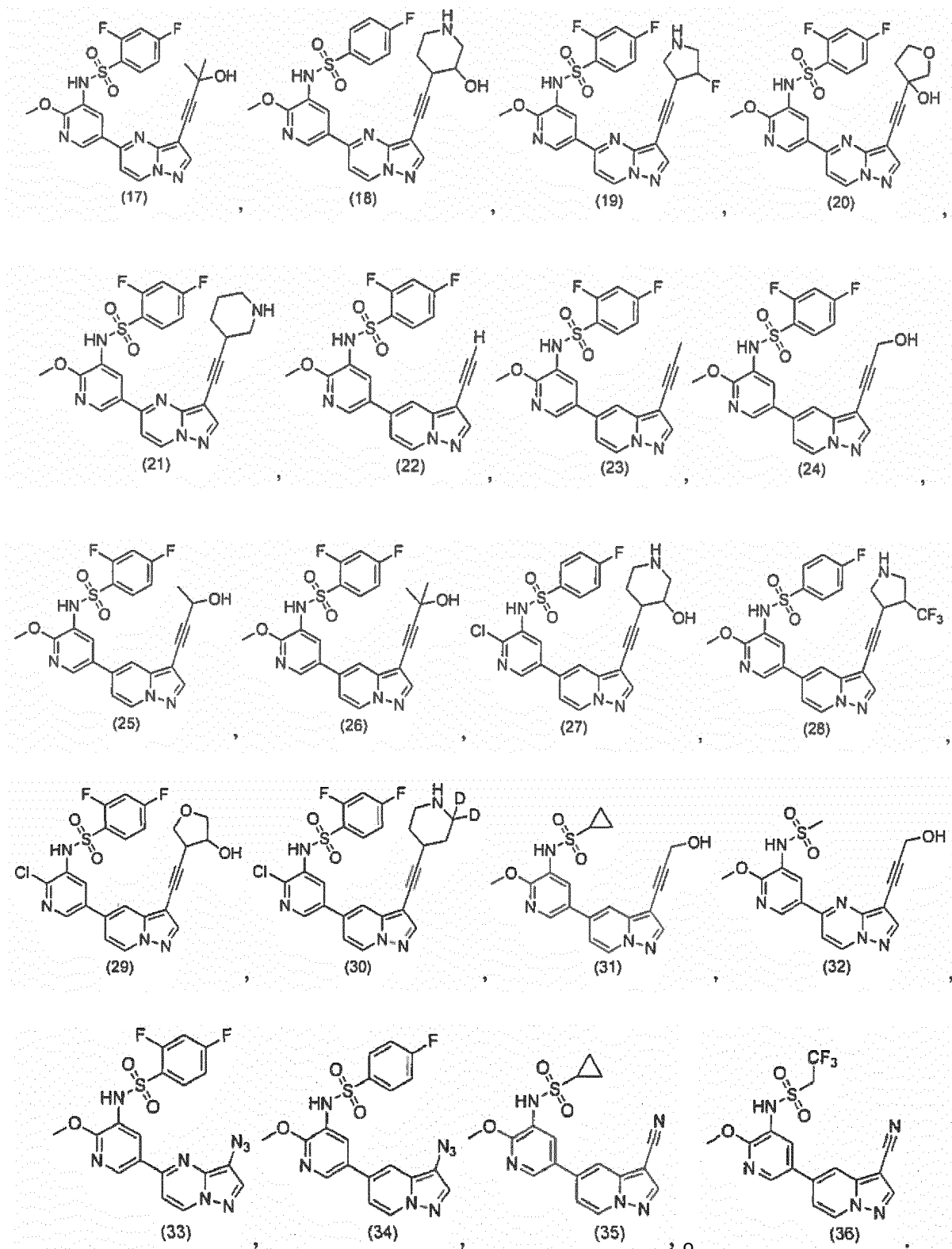
Tabla 6 Resultados seleccionados de los estudios con el modelo de xenoinjerto del tumor (U87MG)

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



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, procarbazona, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, 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, 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.