



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DVN
NOV

Delegatura de Propiedad Industrial Organización CSA Ltda
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

09-126919

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTOS DE PIRIDO [2,3-D]
PIRIMIDINA-7-ONA COMO INHIBIDORES DE
PI3K-ALFA PARA EL TRATAMIENTO DEL
CANCER.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE EXELIXIS, Inc.,

DOMICILIO SAN FRANCISCO, CA, USA.

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ.

22. BOGOTÁ, D.C., 09 de NOVIEMBRE de 2009

16

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126919-00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:38:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 256

FORMULARIO UNICO DE SOI PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1. SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I ☐ Capitulo II

2.

SOLICITANTE

(71)

Nombre: **EXELIXIS, INC**
Dirección: **220 East Grand Avenue, P.O. Box 511, South San Francisco, CA 9408, US**
Domicilio: **South Francisco, CA 94083, US**
Lugar de Constitución: **Delaware**

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

Número: _____

3.

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ**
Dirección: **Cr. 13 A No 28-38, Mz 2 Bufete 230. Parque Central Bavaria**
Teléfono: **3419841** Fax: **2435423**
E-mail: **patent@tmtamayo.net**

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número: **17.117.818** TP: **17.402**

4.

INVENTOR(ES)

(72)

Nombres:
1.-BUHR, Chris A
2.- WANG, Longcheng
Dirección: **1.- 355 Belmont Avenue, Redwood City, CA 94061, USA.**
2.- 4294 Wilkie Way, Apt. L., Palo Alto, California 94306, USA
Nacionalidad o Domicilio: **1 Ciudadano de USA**
2 Ciudadano de CHINA

5. PCT (86)

Solicitud internacional No. **PCT/US2008/004807** Fecha: **ABRIL 11/2008**

Publicación internacional No. **WO 2008/127712 A1** Fecha: **OCTUBRE 23/2008**

6. Título (54) COMPUESTOS DE PIRIDO [2,3-D] PRIMIDINA-7-ONA COMO INHIBIDORES DE PI3K-ALFA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

7. Clasificación Internacional (51) **C07D 471/04 A61P 35/00 A61K 31/519**

8. Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	USA	11-Abr-07	60/911,160
Si ☒ No ☐			

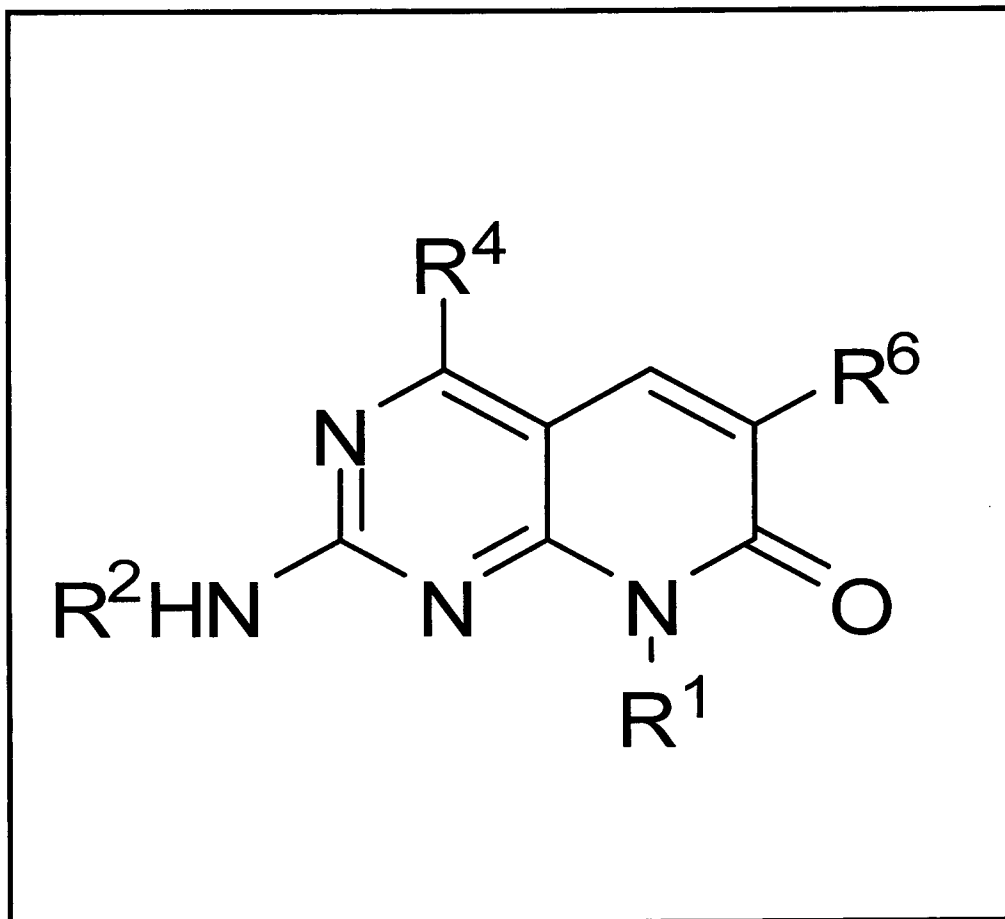
9. Comprobante de pago No. **09-83,654** Fecha **NOVIEMBRE 09/2009**

10.

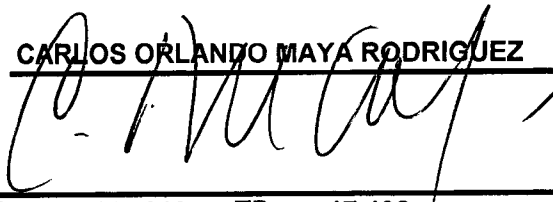
Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica (EXP.09-113466)
- ☒ Poderes, si fuere el caso (LA COPIA AUTENTICA REPOSA EN EL EXPEDIENTE 09-113466)
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional (FORMULARIOS IB 306 CON SU TRADUCCIÓN)
- ☒ Otros (CARATULA DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL, EL COMPROBANTE DE PAGO POR EXCEDENTE REIVINDICACIONES 09-83,658)

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZFIRMA: 

C.C. 17.117.818 TP 17.402

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,654
FECHA : NOVIEMBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126919- -00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:38:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 256

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53363170	09/11/2009	3,564,920.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Patente:

PCT/US/2008/004807

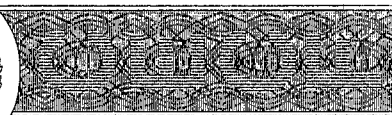
WO 2008/121712

Nº 09-126919-00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:38:41 Dep. 2020 INECORADIVE

Tra. 11 PATENTE I Y II EVC: 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION FOLIOS 256



N 007410568

FOLIO 336.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO CIENTO SESENTA

Y OCHO.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina,

a nueve de febrero de dos mil siete, ante mi, Escribano Autorizante, COM-

PARECE don **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, Libreta de

Enrolamiento número 4.526.965, domiciliado en Bartolomé Mitre 226, 4º pi-

so, de esta Ciudad.- El compareciente es persona de mi conocimiento, doy

fe, así como que DICE: I.- Que por escritura del día de la fecha pasada ante

mi, al folio 327 del Protocolo de este mismo Registro, se protocolizó un **Po-**

der otorgado por **EXELIXIS, INC.**, con domicilio en 170 Harbor Way P.O. Box

511, South San Francisco, California 94083, USA, a su favor.- II.- Que viene

por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las

facultades, a favor de **"CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS"** y/o **Carlos Or-**

lando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero y/o Carmen Gra-

ciela Florez y/o Clara Cortes Charry y/o Mayerling Rocio Castelblanco

S., con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Par-

que Central Bavaria, Bogotá, **COLOMBIA**, para actuar en dicho país con las

siguientes facultades: "... poder amplio y suficiente para recibir de las auto-

ridades nacionales que corresponda, sean estas administrativas y/o judicia-

les, la obtención de **"PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑOS Y SUS**

RENOVACIONES", y realizar todos los trámites conducentes para proteger

los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante

dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trá-

mites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos,

oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir;

aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y

CECBA - LEY 404 GCBA
EGALIZACION
0021083506



\$20.00
19/02/2007
14:42:24

CECBA - LEY 404 GCBA
APOSTILLA
07219053883



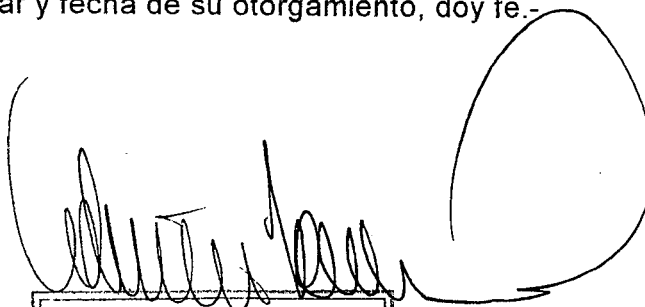
\$39.00
19/02/2007
14:42:29



N 007410568

COLEGIO
ESCRIBANOS
de la CIUDAD
DE BUENOS AIRES

otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue. Este documento tiene validez a partir del 01 de diciembre de 2006...".- LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó, por ante mi, doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mi: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al folio 336 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 007410568 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-


ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO



L 007464707

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE**

obstantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **070219083506/6**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 19 de Febrero de 2007

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00104498

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 19/02/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070219053883

9. Sello / Timbre



10. Firma

ESC. HUGO L. R. CHOCCHI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

Folio 327/2007

114-388

DANIEL GOYTIA - PATENTS & TRADEMARKS

Power of Attorney

The undersigned (1)

EXELIXIS, INC.

Residing at (2)

170 Harbor Way P.O. Box 511. South San Francisco, California 94083. USA.

hereby grants to DANIEL GOYTIA

residing in Buenos Aires, Argentina

full and ample power of attorney to represent him (it) and to apply to the proper national authorities, either administrative or judiciary for

Patents, Trademarks, Models, Designs and their Renewals

and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes, including to file petitions, arguments oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise; to accept assignments and transfers; to apply for certified copy; to receive documents and other valuable things; to prove workings; to collect monies; to sign public and private instruments and deeds; to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings; to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant, with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers and therefore the attorneys-in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by Law or emerging from it or which, may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future.

Dated (3)

Day 24 Of January 2007

(4)

Pamela A. Simonton, Senior Vice President, Patents & Licensing

(1) Applicant's name - (2) Applicant's address - (3) Date - (4) Applicant's Signature

This document is effective as of December 01, 2006

Poder

52405

El abajo firmante (1)

EXELIXIS, INC.

Domiciliado en (2)

170 Harbor Way P.O. Box 511. South San Francisco, California 94083. USA

por el presente otorga a DANIEL GOYTIA

domiciliado en Buenos Aires, Argentina

poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de

Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones

y realizar todos los tramites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los tramites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias, solicitar testimonios, recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones, cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras publicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.

(3) Fechado el
de

de 2007

ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado de _____
compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ compareció(eron) ante mí,

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada _____

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*
2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:
 - 2.1. Que es una Sociedad/Compañía
legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del
Estado de _____
 - 2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es _____
 - 2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.
 - 2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad _____
Estado _____
Hoy _____ de 200 _____

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO ---

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 _____ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this _____ day of _____
200 _____ appeared before me _____

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named _____

I certify:

1. That I have seen the following documents: *
 - Articles of Incorporation;
 - Statement of Information from the Secretary
of State of the State of California;
 - Certificate of Good Standing from the Secretary
of State of the State of Delaware;
2. That the above documents duly prove the following:
 - 2.1. That _____ is a Corporation/Company legally
constituted and in existence in accordance with the laws
of the State of _____ Delaware
 - 2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
California
 - 2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set
forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.
 - 2.4. That Mr.(Messrs.) _____ Pamela A. Simonton

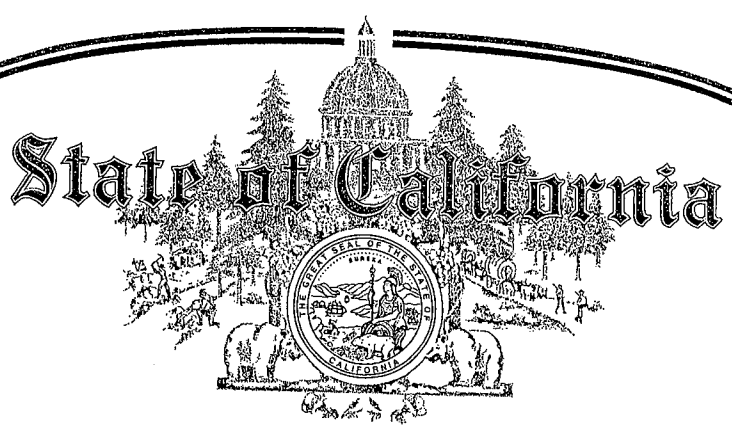
is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City: South San Francisco
State: California, United States of America
This 25th day of January, 2007

ATTESTING OFFICIAL

Christoph Pereira
Vice President, Legal Affairs and Secretary

ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO



SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country: United States of America
This public document
- 2. has been signed by J. COHEN
- 3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
- 4. bears the seal/stamp of J. COHEN, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

- 5. At Sacramento, California
- 6. the 6th day of February 2007
- 7. by Deputy Secretary of State, State of California
- 8. No. 351842
- 9. Seal/Stamp:

10. Signature



Jana Bowen
Secretary of State



BY *Borenstein*

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA

[Signature]
ALEJANDRO M. LIPORACE

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

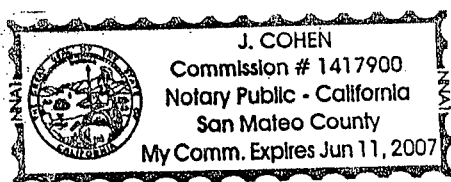
State of California

County of San Mateo

On 24 January 2007 before me, J. Cohen, Notary Public
personally appeared Pamela A. Simonton & Christoph Pereira

- personally known to me
(or proved to me on the basis of satisfactory evidence)

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the
within instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their authorized
capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the
instrument the person(s), or the entity upon behalf of
which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document
and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

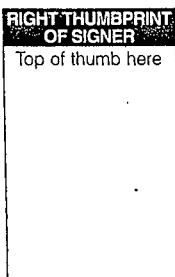
Document Date: Number of Pages: 1 page + certs.

Signer(s) Other Than Named Above:

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: Pamela A. Simonton

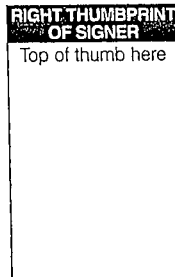
- Individual
Corporate Officer - Title(s): Senior Vice President
Partner - Limited General
Attorney in Fact
Trustee
Guardian or Conservator
Other:



Signer Is Representing: Exelixis, Inc.

Signer's Name: Christoph Pereira

- Individual
Corporate Officer - Title(s): Secretary
Partner - Limited General
Attorney in Fact
Trustee
Guardian or Conservator
Other:



Signer Is Representing: Exelixis

TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

[Página 1] -----

DANIEL GOYTÍA - PATENTES Y MARCAS -----

[Luego de un PODER, redactado en idiomas inglés y español
aparece lo siguiente:] -----

(3) Fechado a los 24 días de enero de 2007 -----

(4) [Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:]

Pamela A. Simonton, Vicepresidente Senior, Patentes y Licencias

(1) Nombre del Solicitante, (2) Domicilio del Solicitante, (3)

Fecha, (4) Firma del Solicitante -----

***Este documento tiene validez a partir del 01 de diciembre de
2006*** -----

[Página 2] -----

[Siguen dos Certificados Notariales en idiomas español e
inglés. Luego del segundo Certificado Notarial aparece lo
siguiente:] -----

Ciudad: San Francisco. -----

Estado: California, Estados Unidos de Norteamérica. -----

A los 24 días de enero de 2007. -----

[Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:]

FUNCIONARIO CERTIFICANTE. Christoph Pereira, Vicepresidente,
Asuntos Legales y Secretario. -----

[Página 3] -----

ESTADO DE CALIFORNIA -----

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA -----

ALEJANDRO M. LIPORACE

Motivado 3837

SECRETARIO DE ESTADO -----

APOSTILLA -----

[Aparece una frase en otro idioma] -----

1. País: Estados Unidos de Norteamérica -----

Este documento público -----

2. ha sido firmado por J. COHEN -----

3. actuando en carácter de Escribano Público, Estado de California -----

4. lleva el sello/timbre de J. COHEN, Escribano Público, Estado de California -----

CERTIFICADO -----

5. en Sacramento, California -----

6. el 06 de febrero de 2007 -----

7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California -----

8. No. 351842 -----

9. Sello/Timbre: El Gran Sello del Estado de California -----

10. Firma: [Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:] Secretario de Estado. -----

Por: [Aparece una firma ilegible] -----

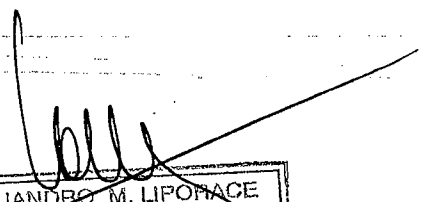
[Sigue un sello circular que reza:] OFICINA DEL SECRETARIO DE ESTADO, EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA -----

[Página 4] -----

CERTIFICACIÓN PARA TODOS LOS PROPÓSITOS DE CALIFORNIA-----

Estado de California. Condado de San Mateo.-----

A los (FECHA) 24 días del mes de enero del año 2007, por ante mí, (NOMBRE Y CARGO DEL FUNCIONARIO (EJ., "JANE DOE, ESCRIBANO


ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

PÚBLICO)) J. Cohen, Escribano Público, compareció personalmente
(NOMBRE DE LA PERSONA(S) FIRMANTE(S)) Pamela A. Simonton &
Christoph Pereira, [X] a quienes conozco personalmente-----
[] (o demostraron ante mí con pruebas suficientes)-----

que son las personas cuyos nombres suscriben el instrumento
adjunto y certificaron ante mí que lo otorgaron en su carácter
de autorizados, y que con sus firmas en el instrumento las
personas o la persona de existencia ideal en nombre de la cual
actuaron las personas, otorgaron el instrumento.-----

CERTIFICO con mi firma y sello oficial.-----

[Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:] Firma
del Escribano Público-----

Colocar el sello notarial más arriba [Aparece un sello que
reza:] El Gran Sello del Estado de California. J. COHEN.
MANDATO NO. 1417900. ESCRIBANO PÚBLICO - CALIFORNIA. CONDADO DE
SAN MATEO. Mi mandato vence el 11 de junio de 2007-----

INFORMACIÓN OPTATIVA-----

La información que aparece a continuación no es exigida por
ley. Sin embargo, podría ser valiosa para las personas que
confían en el documento e impediría que la presente
certificación se adjunte en forma fraudulenta a otro
documento.-----

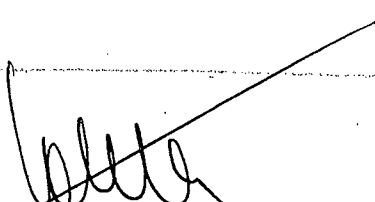
Descripción del Documento Adjunto.-----

Título o Tipo de Documento: **Poder**-----

Fecha del Documento: [en blanco] -----

Número de Páginas: 1 página más certificaciones.-----

Persona(s) Firmante(s) distinta de la mencionada anteriormente:


ALEJANDRO M. LIPORACE

[en blanco].-----

CARÁCTER INDICADO POR EL FIRMANTE-----

Nombre de la Persona Firmante: Pamela A. Simonton-----

☐ Persona Física-----

☒ Funcionario de Sociedad Anónima. Cargo(s): Vicepresidente Senior-----

☐ Socio(s) - ☐ Limitado ☐ General-----

☐ Apoderado-----

☐ Síndico-----

☐ Tutor o Curador-----

☐ Otro: [en blanco]-----

El firmante representa a: **Exelixis, Inc.**-----

Huella digital del pulgar derecho del firmante-----

[Aparece un casillero en blanco con una leyenda que reza:]

Coloque aquí la parte superior de la huella digital del pulgar derecho.-----

Nombre de la Persona Firmante: Christoph Pereira.-----

☐ Persona Física-----

☒ Funcionario de Sociedad Anónima. Cargo(s): Secretario.-----

☐ Socio(s) - ☐ Limitado ☐ General-----

☐ Apoderado-----

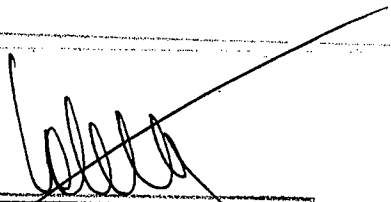
☐ Síndico-----

☐ Tutor o Curador-----

☐ Otro: [Aparece una línea en blanco]-----

El firmante representa a: **Exelixis**-----

Huella digital del pulgar derecho del firmante-----


ALEJANDRO M. LIPORACE

[Aparece un casillero en blanco con una leyenda que reza:]
Coloque aquí la parte superior de la huella digital del pulgar derecho.-----

2006 Asociación Nacional de Escribanos. 9350 De Soto Ave., P.O.
Box 2402, Chatsworth, CA 91313-2402, Ítem No. 5907, Nuevo
Pedido: Llamar a la línea gratuita 1-800-876-6827. -----

CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE LO QUE ANTECEDE ES TRADUCCIÓN
FIEL Y COMPLETA AL ESPAÑOL DE LAS PARTES PERTINENTES EN IDIOMA
INGLÉS DEL DOCUMENTO ORIGINAL QUE TUVE ANTE MÍ Y AL CUAL ME
REMITO. EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, A LOS 09 DÍAS DEL MES DE
FEBRERO DE DOS MIL SIETE. -----

COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
Corresponde a la Legalización
Nº 74-3424/07
ESTEBAN SANTIAGO ALLEGRETTI

Valeria Fion...

VALENTIA FION...
ESCRIBANA PUBLICA...
C.A. No. 1001 Fo. 233 Sep. 1988
MEX. C.T.P. C.A. No. 414

Daniel Goytia
DANIEL GOYTIA
AGENTE Nº 464

Alejandro M. Liporace
ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

REPÚBLICA ARGENTINA
LEY 20.305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES,
en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la
firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes

al Traductor Público **FIORI UGARTE, VALERIA**

que obran en los registros de esta institución en el folio tomo

INGLES 233 13

Buenos Aires, Legalización Número: 3424 / 2007 / T4

Fecha: 09/02/07


MARCELO F. SIGALOFF
Encargado Dto. de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Sworn Translators Association of the City of Buenos Aires) hereby certifies that the signature and seal affixed hereto appear to match the specimen signature and seal of the *Traductor Público* (Sworn Translator) whose name is subscribed to the attached translation, as such specimen signature and seal are kept on file in our office.

THIS CERTIFICATION IS NOT VALID WITHOUT THE STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

ALEJANDRO M. ESPACE
Matricula
ESCRIBANO

Vu par le *COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES* (Ordre de Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du *Traductor Público* (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LEGALISATION.

Con la presente il *COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES* (Collegio dei Traduttori Giurati della Città di Buenos Aires) ai sensi della facoltà conferitagli dall'articolo 10, comma n), della Legge 20.305, CERTIFICA, esclusivamente, la firma ed il timbro del *Traductor Público* (Traduttore Giurato), apposti in calce alla qui unita traduzione, in conformità alla firma ed al timbro depositati nei propri registri.

LA PRESENTE LEGALIZZAZIONE SARÀ PRIVA DI VALIDITÀ OVE NON VENGA TIMBRATA NELL'ULTIMO FOGLIO DELLA TRADUZIONE.

Através da presente o *COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES* (Colégio de Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), em virtude das atribuições conferidas pelo art. 10 inc. d) da Lei 20.305, certifica unicamente que a assinatura e o carimbo do *Traductor Público* (Tradutor Publico) que subscreve a tradução adjunta conferem com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ SERÁ CONSIDERADA VÁLIDA COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

Kraft der Befugnis, die ihr durch Art. 10, Abs. d) im Gesetz 20.305 verliehen wird, bestätigt hiermit der *COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES* (Kammer der Vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires) lediglich, dass Unterschrift und Siegel, des *Traductor Público* (Vereidigten Übersetzers), mit denen die beigelegte Übersetzung versehen ist, mit den entsprechenden Registereintragungen dieser Institution übereinstimmen.

VORLIEGENDE BEGLAUBIGUNG IST UNGÜLTIG OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGESCHLOSSENEN ÜBERSETZUNG.

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUA-
CION NOTARIAL N° 1005904431
BUENOS AIRES 1412 1071

ALEJANDRO M. ESPACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00104499

APOSTILLE

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día 19/02/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

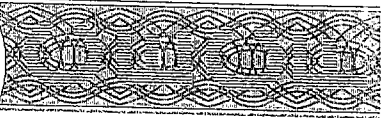
8. Bajo el número: 070219053886

9. Sello / Timbre



10. Firma

[Handwritten Signature]
 ESC. HUGO L. P. CHIÒCCI
 COLEGIO DE ESCRIBANOS
 LEGALIZADOR



L 007464710

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **070219083510/8** La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 19 de Febrero de 2007

[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404



T 005904431

Buenos Aires, 14.- de Febrero.- de 2007.-

En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Diez.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento cuyas fotocopias se certifican
consiste en un PODER redactado en idioma extranjero con su correspondiente
traducción al español.-

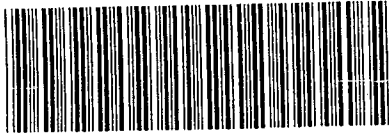
ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

A. LIPORACE
3837
PUBLICO

CECBA - LEY404 GCBA

APOSTILLA

070219053886



19/02/2007

\$39.00

14:42:29

CECBA - LEY404 GCBA

LEGALIZACION

070219083510



19/02/2007

\$20.00

14:42:24

COL
ESCI
de lo
BUEN

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 October 2008 (23.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/127712 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/004807

(22) International Filing Date: 11 April 2008 (11.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/911,160 11 April 2007 (11.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): EX-ELIXIS, INC. [US/US]; Post Office Box 511, 210 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94083-0511 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUHR, Chris A. [US/US]; 355 Belmont Avenue, Redwood City, California 94061 (US). WANG, Longcheng [CN/US]; 4294 Wilkie Way, Apt. L, Palo Alto, California 94306 (US).

(74) Agents: WADE, Janice V. et al.; EXELIXIS, Inc., 210 East Grand Avenue Post Office Box 511, South San Francisco, CA 94083-0511 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

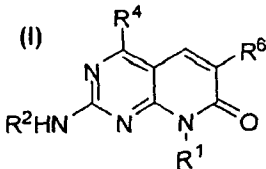
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments



WO 2008/127712 A1

(54) Title: PYRIDO [2, 3-D] PYRIMIDIN-7-ONE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF PI3K-ALPHA FOR THE TREATMENT OF CANCER



(57) Abstract: The invention is directed to Compounds of Formula (I). The invention provides compounds that inhibit, regulate, and/or modulate P13K that are useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancer.

PYRIDO[2, 3-D] PYRIMIDIN-7-ONE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF P13K-ALPHA FOR THE TREATMENT OF CANCER

Cross-Reference to Related Applications

- [0001] The Applicants claim priority under 35 U.S.C. 119(e) to copending Provisional Application No. 60/911,160 filed on April 11, 2007, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Field of the Invention

- [0002] This invention relates to the field of protein kinases and inhibitors thereof. In particular, the invention relates to inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathways, and methods of their use.

Background

- [0003] Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K α), a dual specificity lipid kinase, is composed of an 85 kDa regulatory subunit and a 110 kDa catalytic subunit. The protein encoded by this gene represents the catalytic subunit, which uses ATP to phosphorylate PtdIns, PtdIns4P and PtdIns(4,5)P₂. PTEN, a tumor suppressor which inhibits cell growth through multiple mechanisms, can dephosphorylate PIP₃, the major product of PIK3CA. PIP₃, in turn, is required for translocation of protein kinase B (AKT1, PKB) to the cell membrane, where it is phosphorylated and activated by upstream kinases. The effect of PTEN on cell death is mediated through the PIK3CA/AKT1 pathway.
- [0004] PI3K α has been implicated in the control of cytoskeletal reorganization, apoptosis, vesicular trafficking, proliferation and differentiation processes. Increased copy number and expression of PIK3CA or activating mutations in the p110 α catalytic subunit of PI3KCA are associated with a number of malignancies such as ovarian cancer (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), cervical cancer, breast cancer (Bachman, et al. *Cancer Biol Ther* **2004**, 3, 772-775; Levine, et al., supra; Li et al., *Breast Cancer Res Treat* **2006**, 96, 91-95; Saal et al., *Cancer Res* **2005**, 65, 2554-2559; Samuels and Velculescu, *Cell Cycle* **2004**, 3, 1221-1224), colorectal cancer (Samuels, et al. *Science* **2004**, 304, 554; Velho et al. *Eur J Cancer* **2005**, 41, 1649-1654), endometrial cancer (Oda et al. *Cancer Res.* **2005**, 65, 10669-10673), gastric carcinomas (Byun et al., *Int J Cancer* **2003**, 104, 318-327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al., *Oncogene* **2005**, 24, 1477-1480), hepatocellular carcinoma (Lee et al., *id.*), small and non-small cell lung cancer (Tang et al., *Lung Cancer* **2006**, 51, 181-191; Massion et al., *Am J*

16.063.1

23

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2008/127712
PCT/US2008/004807

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

WADE, Janice V.
EXELIXIS, Inc.
210 East Grand Avenue Post Office Box 511
South San Francisco, CA 94083-0511
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)
13 August 2009 (13.08.2009)

Applicant's or agent's file reference
EX07-007C-PC

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US2008/004807

International filing date (day/month/year)
11 April 2008 (11.04.2008)

Priority date (day/month/year)
11 April 2007 (11.04.2007)

Applicant
EXELIXIS, INC. et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.
2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
23 October 2008 (23.10.2008)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

DOCKETED

Exelixis, Inc.
AC Townsend

RECD AUG 24 2009

Townsend
to handle
nat-ls

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt02.pct@wipo.int

PYRIDOPYRIMIDINONE INHIBITORS OF PI3K-alpha**BACKGROUND OF THE INVENTION**Cross-Reference to Related Applications

[0001] The Applicants claim priority under 35 U.S.C. 119(e) to copending Provisional
5 Application No. 60/911,160 filed on April 11, 2007, the disclosure of which is incorporated
herein by reference in its entirety.

Field of the Invention

[0002] This invention relates to the field of protein kinases and inhibitors thereof. In
particular, the invention relates to inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)
10 signaling pathways, and methods of their use.

Background

[0003] Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K α), a dual specificity lipid kinase, is
composed of an 85 kDa regulatory subunit and a 110 kDa catalytic subunit. The protein
encoded by this gene represents the catalytic subunit, which uses ATP to phosphorylate
15 PtdIns, PtdIns4P and PtdIns(4,5)P₂. PTEN, a tumor suppressor which inhibits cell growth
through multiple mechanisms, can dephosphorylate PIP₃, the major product of PIK3CA.
PIP₃, in turn, is required for translocation of protein kinase B (AKT1, PKB) to the cell
membrane, where it is phosphorylated and activated by upstream kinases. The effect of
PTEN on cell death is mediated through the PIK3CA/AKT1 pathway.

20 [0004] PI3K α has been implicated in the control of cytoskeletal reorganization,
apoptosis, vesicular trafficking, proliferation and differentiation processes. Increased copy
number and expression of PIK3CA or activating mutations in the p110 α catalytic subunit of
PI3KCA are associated with a number of malignancies such as ovarian cancer (Campbell et
al., *Cancer Res* **2004**, 64, 7678-7681; Levine et al., *Clin Cancer Res* **2005**, 11, 2875-2878;
25 Wang et al., *Hum Mutat* **2005**, 25, 322; Lee et al., *Gynecol Oncol* **2005**, 97, 26-34), cervical
cancer, breast cancer (Bachman, et al. *Cancer Biol Ther* **2004**, 3, 772-775; Levine, et al.,
supra; Li et al., *Breast Cancer Res Treat* **2006**, 96, 91-95; Saal et al., *Cancer Res* **2005**, 65,
2554-2559; Samuels and Velculescu, *Cell Cycle* **2004**, 3, 1221-1224), colorectal cancer
(Samuels, et al. *Science* **2004**, 304, 554; Velho et al. *Eur J Cancer* **2005**, 41, 1649-1654),
30 endometrial cancer (Oda et al. *Cancer Res.* **2005**, 65, 10669-10673), gastric carcinomas
(Byun et al., *Int J Cancer* **2003**, 104, 318-327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al.,
Oncogene **2005**, 24, 1477-1480), hepatocellular carcinoma (Lee et al., *id.*), small and
non-small cell lung cancer (Tang et al., *Lung Cancer* **2006**, 51, 181-191; Massion et al., *Am J*

Respir Crit Care Med **2004**, 170, 1088-1094), thyroid carcinoma (Wu et al., *J Clin Endocrinol Metab* **2005**, 90, 4688-4693), acute myelogenous leukemia (AML) (Sujobert et al., *Blood* **1997**, 106, 1063-1066), chronic myelogenous leukemia (CML) (Hickey and Cotter *J Biol Chem* **2006**, 281, 2441-2450), and glioblastomas (Hartmann et al. *Acta Neuropathol* **5** (Berl) **2005**, 109, 639-642; Samuels et al., supra).

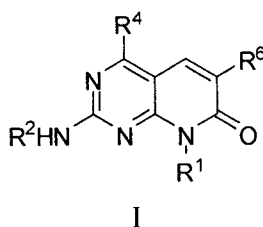
[0005] In view of the important role of PI3K α in biological processes and disease states, inhibitors of this protein kinase are desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The following only summarizes certain aspects of the invention and is not
10 intended to be limiting in nature. These aspects and other aspects and embodiments are described more fully below. All references cited in this specification are hereby incorporated by reference in their entirety. In the event of a discrepancy between the express disclosure of this specification and the references incorporated by reference, the express disclosure of this specification shall control.

[0007] The invention provides compounds that inhibit, regulate, and/or modulate PI3K
15 that are useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancer, in humans. This invention also provides methods of making the compound, methods of using such compounds in the treatment of hyperproliferative diseases in humans and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

[0008] A first aspect of the invention provides a compound of Formula I:



or a single isomer thereof, optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally
optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof, wherein
25 R¹ is an optionally substituted 5- or 6- membered heterocycloalkyl;
R² is hydrogen or alkyl;
R⁴ is optionally substituted alkyl;
R⁶ is a 5- or 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R⁹ groups;

each R⁹, when present, is independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, aryloxy, heterocycloalkyl, or heteroaryl and where the cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl, each either alone or as part of
5 another group within R⁹, are independently optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups selected from halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, alkylamino, and dialkylamino.

[0009] In a second aspect, the invention is directed to a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I or a single isomer thereof, optionally as a
10 pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

[0010] In a third aspect, the invention comprises a method of inhibiting PI3K, comprising contacting a cell with a compound of Formula I or a single isomer thereof, optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or contacting a cell with a
15 pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a single isomer thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

[0011] In a fourth aspect of the invention is a method of inhibiting the *in vivo* activity of PI3K α , the method comprising administering to a patient an effective
20 PI3K α -inhibiting-inhibiting amount of a compound of Formula I or a single isomer thereof, optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or administering a pharmaceutical composition thereof.

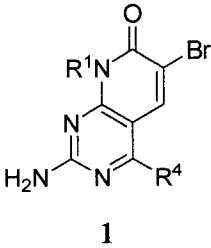
[0012] In a fifth aspect, the Invention provides a method for treating a disease, disorder, or syndrome which method comprises administering to a patient a therapeutically effective
25 amount of a compound of Formula I or a single isomer thereof, optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or administering a single isomer thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

30 [0013] In a sixth aspect, the Invention is directed to a method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a single isomer thereof, optionally as a pharmaceutically

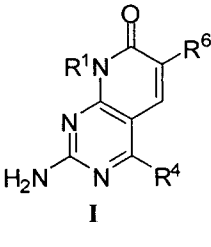
acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or administering a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a single isomer thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more treatments selected from surgery, one or more
 5 chemotherapeutic agents, one or more hormone therapies, one or more antibodies, one or more immunotherapies, radioactive iodine therapy, and radiation.

[0014] A seventh aspect of the invention is directed to a process of preparing a compound of Formula I, comprising:

(a) reacting an intermediate of formula 1:



where R¹, R², and R⁴ are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I; with an intermediate of formula R⁶Sn(*n*-Bu)₃ or R⁶B(OH)₂ where R⁶ and R⁹ are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I, to yield a
 15 Compound of Formula I:



- (b) optionally further resolving individual isomers;
 (c) optionally further modifying one of the R¹, R², R⁴, and R⁶ groups; and
 (d) optionally forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Abbreviations and Definitions

[0015] The following abbreviations and terms have the indicated meanings throughout:

Abbreviation	Meaning
Ac	acetyl

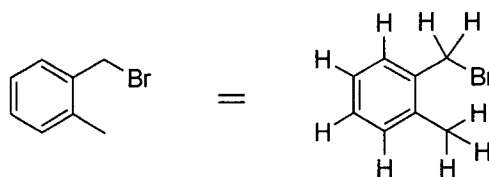
Abbreviation	Meaning
br	broad
°C	degrees Celsius
c-	cyclo
CBZ	CarboBenZoxy = benzyloxycarbonyl
d	doublet
dd	doublet of doublet
dt	doublet of triplet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	dichloromethane
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphano)ferrocene
EI	Electron Impact ionization
EtOAc	ethyl acetate
g	gram(s)
h or hr	hour(s)
HPLC	high pressure liquid chromatography
L	liter(s)
M	molar or molarity
m	Multiplet
MeOH	methanol
mg	milligram(s)
MHz	megahertz (frequency)
Min	minute(s)
mL	milliliter(s)
μL	microliter(s)
μM	Micromole(s) or micromolar

Abbreviation	Meaning
mM	Millimolar
mmol	millimole(s)
mol	mole(s)
MS	mass spectral analysis
N	normal or normality
nM	Nanomolar
NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy
q	Quartet
RT	Room temperature
s	Singlet
sat.	saturated
t or tr	Triplet
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography

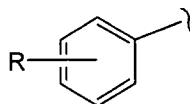
[0016] The symbol “-” means a single bond, “=” means a double bond, “≡” means a triple bond, “====” means a single or double bond. The symbol “” refers to a group on a double-bond as occupying either position on the terminus of a double bond to which the symbol is attached; that is, the geometry, E- or Z-, of the double bond is ambiguous. When a group is depicted removed from its parent formula, the “” symbol will be used at the end of the bond which was theoretically cleaved in order to separate the group from its parent structural formula.

[0017] When chemical structures are depicted or described, unless explicitly stated otherwise, all carbons are assumed to have hydrogen substitution to conform to a valence of four. For example, in the structure on the left-hand side of the schematic below there are nine hydrogens implied. The nine hydrogens are depicted in the right-hand structure. Sometimes a particular atom in a structure is described in textual formula as having a hydrogen or hydrogens as substitution (expressly defined hydrogen), for example, -CH CH -. It is understood by one of ordinary skill in the art that the aforementioned descriptive techniques

are common in the chemical arts to provide brevity and simplicity to description of otherwise complex structures.

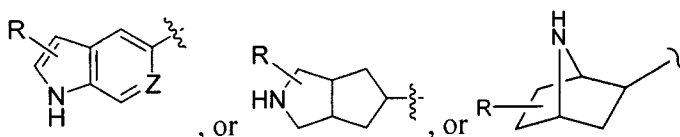


5 [0018] If a group "R" is depicted as "floating" on a ring system, as for example in the formula:



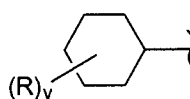
then, unless otherwise defined, a substituent "R" may reside on any atom of the ring system, assuming replacement of a depicted, implied, or expressly defined hydrogen from one of the ring atoms, so long as a stable structure is formed.

10 [0019] If a group "R" is depicted as floating on a fused ring system, as for example in the formulae:



15 [0020] then, unless otherwise defined, a substituent "R" may reside on any atom of the fused ring system, assuming replacement of a depicted hydrogen (for example the -NH- in the formula above), implied hydrogen (for example as in the formula above, where the hydrogens are not shown but understood to be present), or expressly defined hydrogen (for example where in the formula above, "Z" equals =CH-) from one of the ring atoms, so long as a stable structure is formed. In the example depicted, the "R" group may reside on either the 5-membered or the 6-membered ring of the fused ring system. In the formula depicted above, when y is 2 for example, then the two "R's" may reside on any two atoms of the ring system, again assuming each replaces a depicted, implied, or expressly defined hydrogen on the ring.

20 [0021] When a group "R" is depicted as existing on a ring system containing saturated carbons, as for example in the formula:



25

where, in this example, “y” can be more than one, assuming each replaces a currently depicted, implied, or expressly defined hydrogen on the ring; then, unless otherwise defined, where the resulting structure is stable, two “R’s” may reside on the same carbon. A simple example is when R is a methyl group; there can exist a geminal dimethyl on a carbon of the depicted ring (an “annular” carbon).

[0022] “Acyl” means a -C(O)R radical where R is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heterocycloalkyl, or heterocycloalkylalkyl, as defined herein, e.g., acetyl, trifluoromethylcarbonyl, or 2-methoxyethylcarbonyl, and the like.

[0023] “Acylamino” means a -NRR’ radical where R is hydrogen, hydroxy, alkyl, or alkoxy and R’ is acyl, as defined herein.

[0024] “Acyloxy” means an -OR radical where R is acyl, as defined herein, e.g., cyanomethylcarbonyloxy, and the like.

[0025] “Administration” and variants thereof (e.g., “administering” a compound) in reference to a compound of the invention means introducing the compound or a prodrug of the compound into the system of the animal in need of treatment. When a compound of the invention or prodrug thereof is provided in combination with one or more other active agents (e.g., surgery, radiation, and chemotherapy, etc.), “administration” and its variants are each understood to include concurrent and sequential introduction of the compound or prodrug thereof and other agents.

[0026] “Alkenyl” means a means a linear monovalent hydrocarbon radical of two to six carbon atoms or a branched monovalent hydrocarbon radical of three to 6 carbon atoms which radical contains at least one double bond, e.g., ethenyl, propenyl, 1-but-3-enyl, and 1-pent-3-enyl, and the like.

[0027] “Alkoxy” means an -OR group where R is alkyl group as defined herein. Examples include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, and the like.

[0028] “Alkoxyalkyl” means an alkyl group, as defined herein, substituted with at least one, preferably one, two, or three, alkoxy groups as defined herein. Representative examples include methoxymethyl and the like.

[0029] “Alkoxycarbonyl” means a -C(O)R group where R is alkoxy, as defined herein.

[0030] “Alkyl” means a linear saturated monovalent hydrocarbon radical of one to six carbon atoms or a branched saturated monovalent hydrocarbon radical of three to 6 carbon

atoms, e.g., methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl (including all isomeric forms), or pentyl (including all isomeric forms), and the like.

[0031] "Alkylamino" means an -NHR group where R is alkyl, as defined herein.

5 [0032] "Alkylaminoalkyl" means an alkyl group substituted with one or two alkylamino groups, as defined herein.

[0033] "Alkylaminoalkyloxy" means an -OR group where R is alkylaminoalkyl, as defined herein.

[0034] "Alkylcarbonyl" means a -C(O)R group where R is alkyl, as defined herein.

10 [0035] "Alkynyl" means a linear monovalent hydrocarbon radical of two to six carbon atoms or a branched monovalent hydrocarbon radical of three to 6 carbon atoms which radical contains at least one triple bond, e.g., ethynyl, propynyl, butynyl, pentyn-2-yl and the like.

[0036] "Amino" means -NH₂.

15 [0037] "Aminoalkyl" means an alkyl group substituted with at least one, specifically one, two or three, amino groups.

[0038] "Aminoalkyloxy" means an -OR group where R is aminoalkyl, as defined herein.

[0039] "Aryl" means a monovalent six- to fourteen-membered, mono- or bi-carbocyclic ring, wherein the monocyclic ring is aromatic and at least one of the rings in the bicyclic ring is aromatic. Unless stated otherwise, the valency of the group may be located on any atom of
20 any ring within the radical, valency rules permitting. Representative examples include phenyl, naphthyl, and indanyl, and the like.

[0040] "Arylalkyl" means an alkyl radical, as defined herein, substituted with one or two aryl groups, as defined herein, e.g., benzyl and phenethyl, and the like.

[0041] "Aryloxy" means an -OR group where R is aryl, as defined herein.

25 [0042] "Carboxyalkyl" means an alkyl group, as defined herein, substituted with at least one, specifically one or two, -C(O)OH group(s).

[0043] "Cycloalkyl" means a monocyclic or fused bicyclic, saturated or partially unsaturated (but not aromatic), monovalent hydrocarbon radical of three to ten carbon ring atoms. Fused bicyclic hydrocarbon radical includes bridged ring systems. Unless stated
30 otherwise, the valency of the group may be located on any atom of any ring within the radical, valency rules permitting. One or two ring carbon atoms may be replaced by a -C(O)-, -C(S)-, or -C(=NH)- group. More specifically, the term cycloalkyl includes, but is

not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexyl, or cyclohex-3-enyl, and the like.

[0044] “Cycloalkylalkyl” means an alkyl group substituted with at least one, specifically one or two, cycloalkyl group(s) as defined herein.

5 **[0045]** “Dialkylamino” means a -NRR’ radical where R and R’ are alkyl as defined herein, or an N-oxide derivative, or a protected derivative thereof, e.g., dimethylamino, diethylamino, *N,N*-methylpropylamino or *N,N*-methylethylamino, and the like.

[0046] “Dialkylaminoalkyl” means an alkyl group substituted with one or two dialkylamino groups, as defined herein.

10 **[0047]** “Dialkylaminoalkyloxy” means an -OR group where R is dialkylaminoalkyl, as defined herein. Representative examples include 2-(*N,N*-diethylamino)-ethyloxy, and the like.

[0048] “Halogen” or “halo” refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

[0049] “Haloalkoxy” means an -OR’ group where R’ is haloalkyl as defined herein, e.g., trifluoromethoxy or 2,2,2-trifluoroethoxy, and the like.

15 **[0050]** “Haloalkyl” mean an alkyl group substituted with one or more halogens, specifically one to five halo atoms, e.g., trifluoromethyl, 2-chloroethyl, and 2,2-difluoroethyl, and the like.

[0051] “Heteroaryl” means a monocyclic, fused bicyclic, or fused tricyclic, monovalent radical of 5 to 14 ring atoms containing one or more, specifically one, two, three, or four ring heteroatoms independently selected from -O-, -S(O)_n (n is 0, 1, or 2), -N-, -N(R^x)-, and the remaining ring atoms being carbon, wherein the ring comprising a monocyclic radical is aromatic and wherein at least one of the fused rings comprising a bicyclic or tricyclic radical is aromatic. One or two ring carbon atoms of any nonaromatic rings comprising a bicyclic or tricyclic radical may be replaced by a -C(O)-, -C(S)-, or -C(=NH)- group. R^x is hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, acyl, or alkylsulfonyl. Fused bicyclic radical includes bridged ring systems. Unless stated otherwise, the valency may be located on any atom of any ring of the heteroaryl group, valency rules permitting. When the point of valency is located on the nitrogen, R^x is absent. More specifically, the term heteroaryl includes, but is not limited to, 1,2,4-triazolyl, 1,3,5-triazolyl, phthalimidyl, pyridinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thienyl, furanyl, indolyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl (including, for example, 2,3-dihydro-1*H*-indol-2-yl or 2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl, and the like), isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, benzodioxol-4-yl, benzofuranyl, cinnolinyl, indoliziny, naphthyridin-3-yl, phthalazin-3-yl, phthalazin-4-yl, pteridinyl, purinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazoyl, pyrazolyl,

pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl (including, for example, tetrahydroisoquinolin-4-yl or tetrahydroisoquinolin-6-yl, and the like), pyrrolo[3,2-c]pyridinyl (including, for example, pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl or pyrrolo[3,2-c]pyridin-7-yl, and the like), benzopyranyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, and the derivatives thereof, or N-oxide or a protected derivative thereof. The term “heteroaryl” includes, but is not limited to, the term “5- or 6-membered heteroaryl.”

[0052] “Heteroatom” refers to O, S, N, and P.

10 [0053] “Heterocycloalkyl” means a saturated or partially unsaturated (but not aromatic) monovalent monocyclic group of 3 to 8 ring atoms or a saturated or partially unsaturated (but not aromatic) monovalent fused bicyclic group of 5 to 12 ring atoms in which one or more, specifically one, two, three, or four ring heteroatoms independently selected from O, S(O)_n (n is 0, 1, or 2), N, N(R^y) (where R^y is hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, acyl, or alkylsulfonyl),
15 the remaining ring atoms being carbon. One or two ring carbon atoms may be replaced by a -C(O)-, -C(S)-, or -C(=NH)- group. Fused bicyclic radical includes bridged ring systems. Unless otherwise stated, the valency of the group may be located on any atom of any ring within the radical, valency rules permitting. When the point of valency is located on a nitrogen atom, R^y is absent. More specifically the term heterocycloalkyl includes, but is not
20 limited to, azetidiny, pyrrolidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2,5-dihydro-1*H*-pyrrolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, morpholinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, tetrahydropyranyl, 2-oxopiperidinyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, perhydroazepinyl, pyrazolidinyl, imidazoliny, imidazolidinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, oxazoliny, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazoliny, thiazolidinyl, quinuclidinyl, isothiazolidinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, decahydroisoquinolyl, tetrahydrofuryl, and tetrahydropyranyl, and the
25 derivatives thereof and N-oxide or a protected derivative thereof. The term “heterocycloalkyl” includes, but is not limited to, the term “5- or 6-membered heterocycloalkyl;” however “5- or 6-membered heterocycloalkyl,” when used, specifically means a heterocycloalkyl ring which contains five or six ring members and which may
30 include single isomers and mixtures of isomers.

[0054] “Heterocycloalkylalkyl” means an alkyl radical, as defined herein, substituted with one or two heterocycloalkyl groups, as defined herein, e.g., morpholinylmethyl, *N*-pyrrolidinyethyl, and 3-(*N*-azetidiny)propyl, and the like.

- [0055] "Optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. One of ordinary skill in the art would understand that with respect to any molecule described as containing one or more optional substituents, only sterically practical and/or synthetically feasible compounds are meant to be included.
- [0056] "Optionally substituted alkyl" means an alkyl radical, as defined herein, optionally substituted with one or more groups, in another example one, two, three, four, or five groups, independently selected from alkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkenylcarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, cyano, cyanoalkylaminocarbonyl, alkoxy, alkenyloxy, hydroxy, hydroxyalkoxy, halo, carboxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkyl-S(O)₂-, alkenyl-S(O)₂-, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylsulfonyl-NR^c- (where R^c is hydrogen, alkyl, optionally substituted alkenyl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, or cyanoalkyl), alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkylaminoalkyloxy, dialkylaminoalkyloxy, alkoxycarbonyl, alkenyloxycarbonyl, alkoxycarbonylamino, alkylaminocarbonylamino, dialkylaminocarbonylamino, alkoxyalkyloxy, and -C(O)NR^aR^b (where R^a and R^b are independently hydrogen, alkyl, optionally substituted alkenyl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, or cyanoalkyl).
- [0057] "Optionally substituted alkenyl" means an alkenyl radical, as defined herein, optionally substituted with one or more group(s), specifically one, two, three, four, or five groups, independently selected from alkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkenylcarbonyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, cyano, cyanoalkylaminocarbonyl, alkoxy, alkenyloxy, hydroxy, hydroxyalkoxy, halo, carboxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkyl-S(O)₂-, alkenyl-S(O)₂-, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylsulfonyl-NR^c- (where R^c is hydrogen, alkyl, optionally substituted alkenyl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, or cyanoalkyl), alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkylaminoalkyloxy, dialkylaminoalkyloxy, alkoxycarbonyl, alkenyloxycarbonyl, alkoxycarbonylamino, alkylaminocarbonylamino, dialkylaminocarbonylamino, alkoxyalkyloxy, and -C(O)NR^aR^b (where R^a and R^b are independently hydrogen, alkyl, optionally substituted alkenyl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, or cyanoalkyl).

[0058] “Optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl” means a heterocycloalkyl group, as defined herein and where the ring comprises five or six atoms, optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from acyl, acylamino, acyloxy, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, alkoxy, alkenyloxy, halo, hydroxy, alkoxycarbonyl, alkenyloxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, carboxy, cyano, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylsulfonylamino, aminoalkoxy, or aryl is pentafluorophenyl. Within the optional substituents on “heterocycloalkyl”, the alkyl and alkenyl, either alone or as part of another group (including, for example, the alkyl in alkoxycarbonyl), are independently optionally substituted with one, two, three, four, or five halo.

[0059] “Yield” for each of the reactions described herein is expressed as a percentage of the theoretical yield.

[0060] “AKT inhibitor” includes, for example, LY294002, PKC 412, perifosine, compounds in Table 2a, compounds in Table 2b, and compounds described in WO 2006/071819 and WO05/117909. These references also describe in vitro assays that can be used to determine the inhibitory activity of AKT.

[0061] “Alkylating agent” includes, for example, one or more of the following: Chlorambucil, Chlormethine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Carmustine, Streptozocin, Fotemustine, Lomustine, Streptozocin, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, BBR3464, Busulfan, Dacarbazine, Mechlorethamine, Procarbazine, Temozolomide, ThioTEPA, and Uramustine.

[0062] “Antibody” includes, for example, one or more of the following: an IGF1R antibody (including, for example, α IGF-1R A12 MoAb, 19D12, h7C10 and CP-751871), an EGFR antibody (including, for example, Cetuximab (Erbix[®]) and Panitumumab), an ErbB2 antibody (including, for example, Trastuzumab (Herceptin[®])), a VEGF antibody (including, for example, Bevacizumab (Avastin[®])), an IgG1 antibody (including, for example, Ibritumomab (tiuxetan)), a CD20 antibody (including, for example, Rituximab and Tositumomab), a CD33 antibody (including, for example, Gemtuzumab and Gemtuzumab ozogamicin), and a CD52 antibody (including, for example, Alemtuzumab).

[0063] “Antimetabolite” includes, for example, methotrexate, Pemetrexed, Raltitrexed, Cladribine, Clofarabine, Fludarabine, Mercaptopurine, Thioguanine, Capecitabine,

Cytarabine, fluorouracil (administered with or without leucovorin or folinic acid), and Gemcitabine.

[0064] “Antimicrotubule agent” includes, for example, Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine, Vinflunine, and Vindesine.

- 5 **[0065]** “Aromatase inhibitor” includes, for example, one or more of the following: Aminoglutethimide, Anastrozole (Arimidex®), Letrozole (Femara®), Exemestane (Aromasin®), and Formestane (Lentaron®).

- [0066]** “Cancer” refers to cellular-proliferative disease states, including but not limited to: Cardiac: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma),
 10 myxoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma and teratoma; Lung: bronchogenic carcinoma (squamous cell, undifferentiated small cell, undifferentiated large cell, adenocarcinoma), alveolar (bronchiolar) carcinoma, bronchial adenoma, sarcoma, lymphoma, chondromatous hamartoma, mesothelioma; Gastrointestinal: esophagus (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, lymphoma), stomach (carcinoma, lymphoma,
 15 leiomyosarcoma), pancreas (ductal adenocarcinoma, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, carcinoid tumors, vipoma), small bowel (adenocarcinoma, lymphoma, carcinoid tumors, Kaposi's sarcoma, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), large bowel (adenocarcinoma, tubular adenoma, villous adenoma, hamartoma, leiomyoma);
Genitourinary tract: kidney (adenocarcinoma, Wilm's tumor [nephroblastoma], lymphoma,
 20 leukemia), bladder and urethra (squamous cell carcinoma, transitional cell carcinoma, adenocarcinoma), prostate (adenocarcinoma, sarcoma), testis (seminoma, teratoma, embryonal carcinoma, teratocarcinoma, choriocarcinoma, sarcoma, interstitial cell carcinoma, fibroma, fibroadenoma, adenomatoid tumors, lipoma); Liver: hepatoma (hepatocellular carcinoma), cholangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hepatocellular adenoma,
 25 hemangioma; Bone: osteogenic sarcoma (osteosarcoma), fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, malignant lymphoma (reticulum cell sarcoma), multiple myeloma, malignant giant cell tumor chordoma, osteochondroma (osteochondrogenous exostoses), benign chondroma, chondroblastoma, chondromyxofibroma, osteoid osteoma and giant cell tumors; Nervous system: skull (osteoma, hemangioma,
 30 granuloma, xanthoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), brain (astrocytoma, medulloblastoma, glioma, ependymoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, congenital tumors), spinal cord neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma);

- Gynecological: uterus (endometrial carcinoma), cervix (cervical carcinoma, pre-tumor cervical dysplasia), ovaries (ovarian carcinoma [serous cystadenocarcinoma, mucinous cystadenocarcinoma, unclassified carcinoma], granulosa-thecal cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors, dysgerminoma, malignant teratoma), vulva (squamous cell carcinoma, intraepithelial carcinoma, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (clear cell carcinoma, squamous cell carcinoma, botryoid sarcoma (embryonal rhabdomyosarcoma), fallopian tubes (carcinoma); Hematologic: blood (myeloid leukemia [acute and chronic], acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, myeloproliferative diseases, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome), Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma [malignant lymphoma]; Skin: malignant melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, moles dysplastic nevi, lipoma, angioma, dermatofibroma, keloids, psoriasis; Adrenal Glands: neuroblastoma; and breast cancer. Thus, the term "cancerous cell" as provided herein, includes a cell afflicted by any one of the above-identified conditions.
- 15 [0067] "Chemotherapeutic agent" includes, but is not limited to, an AKT inhibitor, an alkylating agent, an antimetabolite, an antimicrotubule agent, an aromatase inhibitor, a c-KIT inhibitor, a cMET inhibitor, an EGFR inhibitor, an ErbB2 inhibitor, a Flt-3 inhibitor, an HSP90 inhibitor, an IGF1R inhibitor, a platin, a Raf inhibitor, rapamycin, a Rapamycin analogue, a Receptor Tyrosine Kinase inhibitor, a taxane, a topoisomerase inhibitor, a SRC
- 20 and/or ABL kinase inhibitor, and a VEGFR inhibitor. A pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate of a chemotherapeutic agent can be prepared by one of ordinary skill in the art and such salt, solvate, and/or hydrates thereof can be used to practice the invention.
- [0068] "c-KIT inhibitor" includes, for example, imatinib, sunitinib, nilotinib, AMG 706, sorafenib, compounds in Table 3b, compounds in Table 3c, compounds in Table 8,
- 25 compounds in Table 9, and compounds described in WO 2006/108059, WO/2005/020921, WO/2006/033943, and WO 2005/030140.
- [0069] "cMET inhibitor" includes, for example, compounds in Table 3a, compounds in Table 3b, compounds in Table 3c, compounds described in WO06/108059, WO 2006/014325, and WO 2005/030140.
- 30 [0070] "EGFR inhibitor" includes, for example, one or more of the following: pelitinib, lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474, vandetinib), AEE788 and HKI-272, EKB-569, CI-1033, *N*-(3,4-dichloro-2-fluorophenyl)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-methyloctahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]methyl}oxy)-6-

(methyloxy)quinazolin-4-amine *N*-(4-bromo-3-chloro-2-fluorophenyl)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-methyloctahydrocyclo-penta[c]pyrrol-5-yl)methyl}oxy)-6-(methyloxy)quinazolin-4-amine, *N*-(3,4-dichloro-2-fluorophenyl)-7-({[(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-methyloctahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)methyl}oxy)-6-(methyloxy)quinazolin-4-amine, *N*-(4-bromo-3-chloro-2-fluorophenyl)-7-5 ({[(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-methyloctahydrocyclo-penta[c]pyrrol-5-yl)methyl}oxy)-6-(methyloxy)quinazolin-4-amine, compounds in Table 4, compounds in Table 7, and compounds described in WO 2004/006846 and WO 2004/050681.

[0071] “ErbB2 inhibitor” includes, for example, lapatinib (GW572016), PKI-166, canertinib, CI-1033, HKI272, and EKB-569.

10 [0072] “Flt-3 inhibitor” includes, for example, CEP-701, PKC 412, MLN 518, sunitinib, sorafenib, compounds in Table 3a, compounds in Table 3b, compounds in Table 3c, compounds in Table 9, and compounds described in WO 2006/108059, WO/2006/033943, WO 2006/014325, and WO 2005/030140.

[0073] “Hormone therapy” and “hormonal therapy” include, for example, treatment with 15 one or more of the following: steroids (e.g. dexamethasone), finasteride, tamoxifen, and an aromatase inhibitor.

[0074] “HSP90 inhibitor” includes, for example, 17-AAG, 17-DMAG, Geldanamycin, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropylphenyl)-*N*-ethyl-4-(4-(morpholinomethyl)phenyl)isoxazole-3-carboxamide [NVP-AUY922 (VER 52296)], 6-chloro-9-((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-20 yl)methyl)-9*H*-purin-2-amine (CNF2024, also named BIIB021), compounds disclosed in WO2004072051 (which is herein incorporated by reference), compounds disclosed in WO2005028434 (which is herein incorporated by reference), compounds disclosed in WO2007035620 (which is herein incorporated by reference) and compounds disclosed in WO2006091963 (which is herein incorporated by reference).

25 [0075] “IGF1R inhibitor” includes, for example, Tyrphostin AG 1024, compounds in Table 5a, compounds in Table 5b, and compounds described in WO06/074057.

[0076] “Kinase-dependent diseases or conditions” refer to pathologic conditions that depend on the activity of one or more lipid kinases. Kinases either directly or indirectly participate in the signal transduction pathways of a variety of cellular activities including 30 proliferation, adhesion, migration, differentiation and invasion. Diseases associated with kinase activities include tumor growth, the pathologic neovascularization that supports solid tumor growth, and associated with other diseases where excessive local vascularization is

involved such as ocular diseases (diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and the like) and inflammation (psoriasis, rheumatoid arthritis, and the like).

[0077] While not wishing to be bound to theory, phosphatases can also play a role in “kinase-dependent diseases or conditions” as cognates of kinases; that is, kinases

5 phosphorylate and phosphatases dephosphorylate, for example lipid substrates. Therefore compounds of the invention, while modulating kinase activity as described herein, may also modulate, either directly or indirectly, phosphatase activity. This additional modulation, if present, may be synergistic (or not) to activity of compounds of the invention toward a related or otherwise interdependent kinase or kinase family. In any case, as stated previously,
10 the compounds of the invention are useful for treating diseases characterized in part by abnormal levels of cell proliferation (*i.e.* tumor growth), programmed cell death (apoptosis), cell migration and invasion and angiogenesis associated with tumor growth.

[0078] “Metabolite” refers to the break-down or end product of a compound or its salt produced by metabolism or biotransformation in the animal or human body; for example,
15 biotransformation to a more polar molecule such as by oxidation, reduction, or hydrolysis, or to a conjugate (see Goodman and Gilman, “The Pharmacological Basis of Therapeutics” 8.sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 for a discussion of biotransformation). As used herein, the metabolite of a compound of the invention or its salt may be the biologically active form of the compound in the body. In one example, a prodrug
20 may be used such that the biologically active form, a metabolite, is released *in vivo*. In another example, a biologically active metabolite is discovered serendipitously, that is, no prodrug design *per se* was undertaken. An assay for activity of a metabolite of a compound of the present invention is known to one of skill in the art in light of the present disclosure.

[0079] “Patient” for the purposes of the present invention includes humans and other
25 animals, particularly mammals, and other organisms. Thus the methods are applicable to both human therapy and veterinary applications. In a preferred embodiment the patient is a mammal, and in a most preferred embodiment the patient is human.

[0080] A “pharmaceutically acceptable salt” of a compound means a salt that is pharmaceutically acceptable and that possesses the desired pharmacological activity of the
30 parent compound. It is understood that the pharmaceutically acceptable salts are non-toxic. Additional information on suitable pharmaceutically acceptable salts can be found in *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA,

1985, which is incorporated herein by reference or S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19 both of which are incorporated herein by reference.

[0081] Examples of pharmaceutically acceptable acid addition salts include those formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like; as well as organic acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, hexanoic acid, cyclopentanepropionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, lactic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, 1,2-ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, 4-chlorobenzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 4-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, glucoheptonic acid, 4,4'-methylenebis-(3-hydroxy-2-ene-1-carboxylic acid), 3-phenylpropionic acid, trimethylacetic acid, tertiary butylacetic acid, lauryl sulfuric acid, gluconic acid, glutamic acid, hydroxynaphthoic acid, salicylic acid, stearic acid, muconic acid, p-toluenesulfonic acid, and salicylic acid and the like.

[0082] Examples of a pharmaceutically acceptable base addition salts include those formed when an acidic proton present in the parent compound is replaced by a metal ion, such as sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Preferable salts are the ammonium, potassium, sodium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins. Examples of organic bases include isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, ethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, N-ethylpiperidine, tromethamine, N-methylglucamine, polyamine resins, and the like. Exemplary organic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline, and caffeine.

[0083] "Platin(s)," and "platin-containing agent(s)" include, for example, cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin.

[0084] "Prodrug" refers to compounds that are transformed (typically rapidly) *in vivo* to yield the parent compound of the above formulae, for example, by hydrolysis in blood. Common examples include, but are not limited to, ester and amide forms of a compound having an active form bearing a carboxylic acid moiety. Examples of pharmaceutically acceptable esters of the compounds of this invention include, but are not limited to, alkyl esters (for example with between about one and about six carbons) the alkyl group is a straight or branched chain. Acceptable esters also include cycloalkyl esters and arylalkyl esters such as, but not limited to benzyl. Examples of pharmaceutically acceptable amides of the compounds of this invention include, but are not limited to, primary amides, and secondary and tertiary alkyl amides (for example with between about one and about six carbons). Amides and esters of the compounds of the present invention may be prepared according to conventional methods. A thorough discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference for all purposes.

[0085] "Raf inhibitor" includes, for example, sorafenib, RAF 265 (CHIR 265), compounds in Table 6, and compounds described in WO 2005/112932. These references also describe *in vitro* assays that can be used to determine the inhibitory activity of RAF.

[0086] "Rapamycin analogue" includes for example, CCI-779, AP 23573, RAD 001, Tafa 93, and compounds described in WO 2004/101583 and US 7,160,867 which are each incorporated herein by reference in their entireties.

[0087] "Receptor Tyrosine Kinase inhibitor" includes, for example, inhibitors of AKT, EGFR, ErbB2, IGF1R, KIT, Met, Raf, and VEGFR2. Examples of receptor tyrosine kinase inhibitors can be found in WO 2006/108059 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/910,720), WO 2006/074057 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/722,719), WO 2006/071819 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/722,291), WO 2006/014325 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/571,140), WO 2005/117909 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/568,173), WO 2005/030140 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/573,336), WO 2004/050681 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/533,555), WO 2005/112932 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/568,789), and WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/522,004), each of which is incorporated herein by reference for all purposes. In particular, the applications cited in this paragraph are

incorporated for the purpose of providing specific examples and generic embodiments (and the definitions associated with the terms used in the embodiments) of compounds that are useful in the practice of the invention. These references also describe in vitro assays useful in the practice of this invention.

5 [0088] "SRC and/or ABL kinase inhibitor" includes, for example, dasatinib, imatinib (Gleevec®), and compounds described in WO 2006/074057.

[0089] "Taxane(s)" includes, for example, one or more of the following: Paclitaxel (Taxol®) and Docetaxel (Taxotere®).

[0090] "Therapeutically effective amount" is an amount of a compound of the invention, 10 that when administered to a patient, ameliorates a symptom of the disease. The amount of a compound of the invention which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease state and its severity, the age of the patient to be treated, and the like. The therapeutically effective amount can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to their knowledge and to this disclosure.

15 [0091] "Topoisomerase inhibitor" includes, for example, one or more of the following: amsacrine, camptothecin, etoposide, etoposide phosphate, exatecan, irinotecan, lurtotecan, and teniposide, and topotecan.

[0092] "Treating" or "treatment" of a disease, disorder, or syndrome, as used herein, includes (i) preventing the disease, disorder, or syndrome from occurring in a human, i.e. 20 causing the clinical symptoms of the disease, disorder, or syndrome not to develop in an animal that may be exposed to or predisposed to the disease, disorder, or syndrome but does not yet experience or display symptoms of the disease, disorder, or syndrome; (ii) inhibiting the disease, disorder, or syndrome, i.e., arresting its development; and (iii) relieving the disease, disorder, or syndrome, i.e., causing regression of the disease, disorder, or syndrome. 25 As is known in the art, adjustments for systemic versus localized delivery, age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, drug interaction and the severity of the condition may be necessary, and will be ascertainable with routine experimentation by one of ordinary skill in the art. In another embodiment, "treating" or "treatment" of a disease, disorder, or syndrome, as used herein, includes (i) inhibiting the disease, disorder, or 30 syndrome, i.e., arresting its development; and (ii) relieving the disease, disorder, or syndrome, i.e., causing regression of the disease, disorder, or syndrome.

[0093] "VEGFR inhibitor" includes, for example, one or more of the following: VEGF Trap, ZD6474 (vandetanib, Zactima), sorafenib, Angiozyme, AZD2171 (cediranib),

pazopanib, sorafenib, axitinib, SU5416 (semaxanib), PTK787 (vatalanib), AEE778, RAF 265, sunitinib (Sutent), *N*-(3,4-dichloro-2-fluorophenyl)-7-({[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-methyloctahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]methyl}oxy)-6-(methyloxy)quinazolin-4-amine, *N*-(4-bromo-3-chloro-2-fluorophenyl)-7-({[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-methyloctahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]methyl}oxy)-6-(methyloxy)quinazolin-4-amine, *N*-(3,4-dichloro-2-fluorophenyl)-7-({[(3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-methyloctahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]methyl}oxy)-6-(methyloxy)quinazolin-4-amine, *N*-(4-bromo-3-chloro-2-fluorophenyl)-7-({[(3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-methyloctahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]methyl}oxy)-6-(methyloxy)quinazolin-4-amine, compounds in Table 7, and compounds described in WO 2004/050681 and WO 2004/006846.

Embodiments of the Invention

[0094] The following paragraphs present a number of embodiments of compounds that can be used to practice the invention. In each instance, the embodiment includes both the recited compounds as well as individual isomers and mixtures of isomers. In addition, in each instance, the embodiment includes the pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and/or solvates of the recited compounds and any individual isomers or mixture of isomers thereof.

[0095] One embodiment (A) of the Invention is directed to a Compound of Formula I where R¹ is optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises one or two heteroatoms selected from -O-, -S-, and -NH-; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Invention is directed to a Compound of Formula I where R¹ is optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises -O- and -NH-; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Invention is directed to a Compound of Formula I where R¹ is optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises one -O-; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[0096] In another embodiment (B1), the Invention is directed to a Compound of Formula I where R¹ is optionally substituted tetrahydrofuranyl or optionally substituted tetrahydropyranyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[0097] Another embodiment (B2) of the Invention is a Compound of Formula I, where R¹ is optionally substituted pyrrolidinyl or optionally substituted piperidinyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

5 [0098] Another embodiment (C) of the Invention is a Compound of Formula I, where R⁶ is a 5-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

10 [0099] Another embodiment (D) of the Invention is a Compound of Formula I where R⁶ is 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of embodiment (D) the Compound of Formula I is that where R⁶ is an unsubstituted 6-membered heteroaryl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

15 [00100] Another embodiment (E) of the Invention is a Compound of Formula I, where R⁶ is a 5-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups, where the heteroaryl comprises one or two heteroatoms selected from -O-, -S-, -N=, -NH-, and -NR⁹-; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of embodiment (E) the Compound of Formula I is that where R⁶ is an unsubstituted 5-membered heteroaryl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

20 [00101] Another embodiment (F) of the Invention is a Compound of Formula I, where R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁶ is pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, pyrrol-1-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, or thiazol-5-yl, each of which is optionally substituted with one or two R⁹; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of the Invention is a Compound of Formula I, where R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁶ is pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl,

pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, or thiazol-5-yl, each of which is optionally substituted with one or two R⁹; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of the Invention,, the Compound of

5 Formula I is that where R⁶ is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁶ is unsubstituted pyrazol-1-yl, unsubstituted pyrazol-3-yl, unsubstituted pyrazol-4-yl, unsubstituted pyrazol-5-yl, unsubstituted imidazol-2-yl, unsubstituted imidazol-4-yl, unsubstituted imidazol-5-yl,

10 unsubstituted thiazol-2-yl, unsubstituted thiazol-4-yl, or unsubstituted thiazol-5-yl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of the Invention, the Compound of Formula I is that where R⁶ is imidazolyl optionally substituted with one R⁹ where R⁹ (when R⁹ is present) is alkoxyalkyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of

15 Formula I.

[00102] Another embodiment (CC) of the Invention is a Compound of Formula I, where R⁶ is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, unsubstituted thienyl, unsubstituted pyrrolyl, unsubstituted furanyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁶ is

20 unsubstituted pyrazol-1-yl, unsubstituted pyrazol-3-yl, unsubstituted pyrazol-4-yl, unsubstituted pyrazol-5-yl, unsubstituted imidazol-2-yl, unsubstituted imidazol-4-yl, unsubstituted imidazol-5-yl, unsubstituted thien-2-yl, unsubstituted thien-3-yl, unsubstituted pyrrol-1-yl, unsubstituted pyrrol-2-yl, unsubstituted pyrrol-3-yl, unsubstituted furan-2-yl, unsubstituted furan-3-yl, unsubstituted thiazol-2-yl, unsubstituted thiazol-4-yl, or

25 unsubstituted thiazol-5-yl. In another embodiment of the Invention is a Compound of Formula I, where R⁶ is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁶ is unsubstituted pyrazol-1-yl, unsubstituted pyrazol-3-yl, unsubstituted pyrazol-4-yl, unsubstituted pyrazol-5-yl,

30 unsubstituted imidazol-2-yl, unsubstituted imidazol-4-yl, unsubstituted imidazol-5-yl, unsubstituted thiazol-2-yl, unsubstituted thiazol-4-yl, or unsubstituted thiazol-5-yl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁶ is unsubstituted pyrazol-1-yl, unsubstituted pyrazol-3-yl,

unsubstituted pyrazol-4-yl, or unsubstituted pyrazol-5-yl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁶ is unsubstituted imidazol-2-yl, unsubstituted imidazol-4-yl, unsubstituted imidazol-5-yl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁶ is unsubstituted thiazol-2-yl, unsubstituted thiazol-4-yl, or unsubstituted thiazol-5-yl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00103] Another embodiment (G) of the Invention is a Compound of Formula I, where R⁴ is alkyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, R⁴ is methyl or ethyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of the Invention R⁴ is methyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00104] Another embodiment (H) of the Invention is a Compound of Formula I, where R⁴ is methyl; R¹ is optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises one or two heteroatoms selected from -O-, -S-, and -NH-; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. Another embodiment of embodiment (H) is a Compound of Formula I, where R⁴ is methyl; R¹ is optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises one heteroatom and the heteroatom is -O-; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00105] Another embodiment (J) of the Invention is a Compound of Formula I, where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is a 5-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00106] Another embodiment (K) of the Invention is a Compound of Formula I, where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is a 5-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups, where the heteroaryl comprises one or two heteroatoms selected from -O-, -S-, -N=, -NH-, and -NR⁹-; and R⁹ (when R⁹ is present) and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00107] Another embodiment (L) of the Invention is a Compound of Formula I, where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ (when R⁹ is present)

all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment the Compound of Formula I is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 (when R^9 is present) all other groups are as defined in the

5 Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00108] Another embodiment (M) of the Invention is a Compound of Formula I, where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^1 is optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises one or two heteroatoms selected from -O-, -S-, and -NH-; R^6 is a 5-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and
10 R^9 (when R^9 is present) is as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of embodiment (M), the Compound is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^1 is optionally substituted tetrahydrofuranyl or tetrahydropyranyl; R^6 is a 5-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 (when R^9 is present) is as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

15 [00109] Another embodiment (N) of the Invention is a Compound of Formula I, where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^1 is optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises one or two heteroatoms selected from -O-, -S-, and -NH-; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 (when R^9 is present) is as defined in
20 the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of embodiment (M) the Compound of Formula I is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^1 is optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises one or two heteroatoms selected from -O-, -S-, and -NH-; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and
25 R^9 (when R^9 is present) is as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00110] Another embodiment (P) of the Invention is a Compound of Formula I, where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^1 is optionally substituted tetrahydrofuranyl or tetrahydropyranyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally
30 substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 (when R^9 is present) is as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of embodiment (P) the Compound of Formula I is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^1 is optionally substituted tetrahydrofuranyl or tetrahydropyranyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or

thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 (when R^9 is present) is as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

5 [00111] Another embodiment (Q) of the Invention is a Compound of Formula I where R^1 is optionally substituted 5-membered heterocycloalkyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

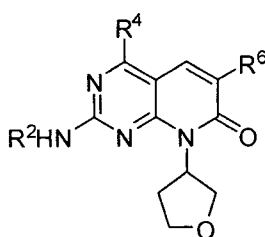
[00112] Another embodiment (R) of the Invention is a Compound of Formula I where R^1 is optionally substituted 6-membered heterocycloalkyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

10 [00113] Another embodiment (S) of the Invention is a Compound of Formula I where R^2 is alkyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. Another embodiment is where R^2 is methyl or ethyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment of the Invention R^2 is methyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

15 [00114] Another embodiment (T) of the Invention is a Compound of Formula I where R^2 is hydrogen; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00115] Another embodiment (U) of the Invention is a Compound of Formula I where R^6 is optionally substituted with one R^9 ; and R^9 (when R^9 is present) is alkyl, alkoxyalkyl, or
20 alkoxycarbonyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. Another embodiment of the Invention is a Compound of Formula I where R^6 is optionally substituted with one R^9 ; and R^9 (when R^9 is present) is methyl, ethyl, isopropyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, or *tert*-butoxycarbonyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

25 [00116] Another embodiment (V) of the Invention is directed to a Compound of Formula I(a)



I(a)

where R^2 , R^4 , R^6 , and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00117] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R^2 is hydrogen; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a).

5 [00118] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a).

[00119] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a).

10 [00120] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R^2 is alkyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R^2 is methyl or ethyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R^2 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a).

15 [00121] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R^2 is alkyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a).

20 [00122] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another

25 [00123] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R^6 is unsubstituted imidazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a

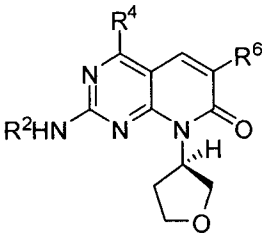
Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R⁶ is unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00123] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R⁶ is unsubstituted; and R² and R⁴ are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I..

[00124] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment, the Compound of Formula I(a) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl.

[00125] In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R² is methyl or ethyl; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(a). In another embodiment of embodiment (V), the Compound of Formula I(a) is that where R² is methyl or ethyl; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(a).

[00126] Another embodiment (W) of the Invention is directed to a Compound of Formula I(b)



I(b)

where R², R⁴, R⁶, and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

- [00127] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that where R^2 is hydrogen; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b).
- [00128] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that where R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b).
- 5 [00129] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b).
- [00130] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that where R^2 is alkyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b). In
- 10 another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R^2 is methyl or ethyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b). In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R^2 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b).
- [00131] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that
- 15 where R^2 is alkyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b). In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b).
- [00132] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that
- 20 where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b). In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(b).
- 25 In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula
- 30 I. In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R^6 is unsubstituted imidazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that

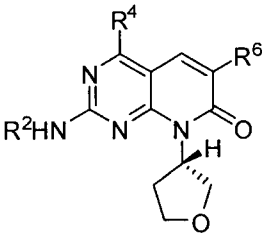
where R⁶ is unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00133] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that where R⁶ is unsubstituted; and R² and R⁴ are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00134] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(b). In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(b). In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl.

[00135] In another embodiment of embodiment (W), the Compound of Formula I(b) is that where R² is methyl or ethyl; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(b). In another embodiment, the Compound of Formula I(b) is that where R² is methyl or ethyl; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(b).

[00136] Another embodiment (X) of the Invention is directed to a Compound of Formula I(c)



I(c)

where R², R⁴, R⁶, and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00137] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R² is hydrogen; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c).

[00138] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c).

[00139] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c).

[00140] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is alkyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c). In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is methyl or ethyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c). In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c).

[00141] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is alkyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c). In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c).

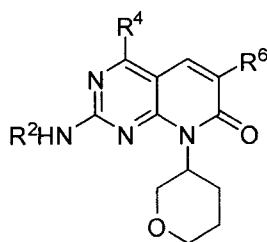
[00142] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c). In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(c). In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^6 is unsubstituted imidazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^6 is unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00143] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R^6 is unsubstituted; and R^2 and R^4 are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I..

[00144] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(c). In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(c). In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl.

[00145] In another embodiment of embodiment (X), the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(c). In another embodiment, the Compound of Formula I(c) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(c).

[00146] Another embodiment (Y) of the Invention is directed to a Compound of Formula I(d)



I(d)

where R^2 , R^4 , R^6 , and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00147] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is hydrogen; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d).

[00148] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d).

[00149] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d).

5 [00150] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is alkyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d). In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is methyl or ethyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d). In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d).

10 [00151] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is alkyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d). In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d).

15 [00152] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d). In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(d). In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^6 is unsubstituted imidazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^6 is unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

20

25

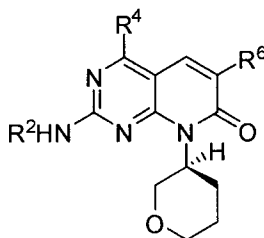
30

[00153] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^6 is unsubstituted; and R^2 and R^4 are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00154] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(d). In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(d). In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl.

10 [00155] In another embodiment of embodiment (Y), the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(d). In another embodiment, the Compound of Formula I(d) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(d).

[00156] Another embodiment (Z) of the Invention is directed to a Compound of Formula I(e)



I(e)

20 where R^2 , R^4 , R^6 , and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00157] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is hydrogen; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e).

25 [00158] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e).

[00159] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e).

[00160] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is alkyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e). In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is methyl or ethyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e). In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e).

[00161] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is alkyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e). In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e).

[00162] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e). In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(e). In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^6 is unsubstituted imidazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^6 is unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

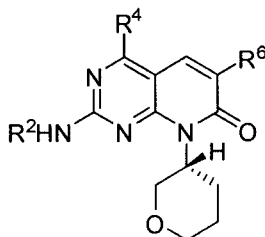
[00163] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^6 is unsubstituted; and R^2 and R^4 are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I..

[00164] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as

defined for a Compound of Formula I(e). In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(e). In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl.

[00165] In another embodiment of embodiment (Z), the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(e). In another embodiment, the Compound of Formula I(e) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(e).

[00166] Another embodiment (AA) of the Invention is directed to a Compound of Formula I(f)



I(f)

where R^2 , R^4 , R^6 , and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

[00167] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is hydrogen; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f).

[00168] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f).

[00169] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f).

[00170] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is alkyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f). In

another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is methyl or ethyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f). In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f).

5 [00171] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is alkyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f). In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f).

10 [00172] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f). In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted
15 with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(f). In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^6 is unsubstituted
20 pyrazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^6 is unsubstituted imidazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^6 is unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in
25 the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

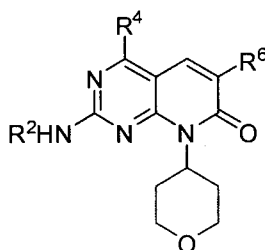
[00173] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^6 is unsubstituted; and R^2 and R^4 are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I..

[00174] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9
30 is as defined for a Compound of Formula I(f). In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or

thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(f). In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; R^6 is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl.

- 5 [00175] In another embodiment of embodiment (AA), the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(f). In another embodiment, the Compound of Formula I(f) is that where R^2 is methyl or ethyl; R^4 is methyl; R^6 is pyrazolyl, imidazolyl, or
- 10 thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R^9 groups; and R^9 is as defined for a Compound of Formula I(f).

[00176] Another embodiment (BB) of the Invention is directed to a Compound of Formula I(g)



- 15 I(g)

where R^2 , R^4 , R^6 , and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

- [00177] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R^2 is hydrogen; and all other groups are as defined for a Compound of Formula
- 20 I(g).

[00178] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(g).

- [00179] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R^2 is hydrogen; R^4 is methyl; and all other groups are as defined for a Compound
- 25 of Formula I(g).

[00180] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R^2 is alkyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(g). In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R^2 is methyl or ethyl;

and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(g). In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R² is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(g).

5 [00181] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R² is alkyl; R⁴ is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(g). In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R² is methyl or ethyl; R⁴ is methyl; and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(g).

10 [00182] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(g). In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ and all other groups are as defined for a Compound of Formula I(g). In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R⁶ is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R⁶ is unsubstituted pyrazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R⁶ is unsubstituted imidazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I. In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R⁶ is unsubstituted thiazolyl; and all other groups are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I.

25 [00183] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R⁶ is unsubstituted; and R² and R⁴ are as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I..

30 [00184] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(g). In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as

defined for a Compound of Formula I(g). In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R² is hydrogen; R⁴ is methyl; R⁶ is unsubstituted pyrazolyl, unsubstituted imidazolyl, or unsubstituted thiazolyl.

5 [00185] In another embodiment of embodiment (BB), the Compound of Formula I(g) is that where R² is methyl or ethyl; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, pyrrolyl, furanyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as defined for a Compound of Formula I(g). In another embodiment, the Compound of Formula I(g) is that where R² is methyl or ethyl; R⁴ is methyl; R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; and R⁹ is as
10 defined for a Compound of Formula I(g).

[00186] Another embodiment of the Invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

15 [00187] Another aspect of the invention is a method of inhibiting proliferative activity in a cell, the method comprising administering to a cell or a plurality of cells an effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, and additionally optionally as pharmaceutical composition thereof.

20 [00188] Another embodiment (CC) of the Invention is a method of treating disease, disorder, or syndrome where the disease is associated with uncontrolled, abnormal, and/or unwanted cellular activities effected directly or indirectly by PI3K α which method comprises administering to a human in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Formula I (as defined in the Summary of the Invention) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or a pharmaceutical composition thereof. Specifically, the Compound is of
25 Formula I (as defined in the Summary of the Invention).

[00189] Another embodiment (DD) of the invention is directed to a method of treating a disease, disorder, or syndrome which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or
30 I(g) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or administering a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of

Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

[00190] In another embodiment of (EE), the disease is cancer.

[00191] In another embodiment of embodiment (FF), the cancer is breast cancer, colon cancer, rectal cancer, endometrial cancer, gastric carcinoma (including gastrointestinal carcinoid tumors and gastrointestinal stromal tumors), glioblastoma, hepatocellular carcinoma, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, melanoma, ovarian cancer, cervical cancer, pancreatic cancer, prostate carcinoma, acute myelogenous leukemia (AML), chronic myelogenous leukemia (CML), non-Hodgkin's lymphoma, or thyroid carcinoma. In another embodiment, the cancer is ovarian cancer, cervical cancer, breast cancer, colon cancer, rectal cancer, or glioblastoma. In another embodiment of embodiment (T), the Compound of Formula I is selected from Table 1.

[00192] Another embodiment (GG) of the invention is a method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1, optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more chemotherapeutic agents.

[00193] In another embodiment of embodiment (GG), one or more of the chemotherapeutic agents are independently selected from rapamycin, a rapamycin analogue, an alkylating agent, a taxane, a platin, an EGFR inhibitor, and an ErbB2 inhibitor. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is independently selected from rapamycin, temozolomide, paclitaxel, docetaxel, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), HKI-272, pelitinib, canertinib, and lapatinib. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents are independently selected from rapamycin, temozolomide, paclitaxel, docetaxel, carboplatin, trastuzumab, erlotinib, and lapatinib. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents are independently selected from rapamycin, paclitaxel, carboplatin, and erlotinib.

[00194] In another embodiment of embodiment (GG), one or more of the chemotherapeutic agents are independently selected from a platin and a taxane. In another

embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is independently selected from carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, and paclitaxel.

5 [00195] In another embodiment of embodiment (GG), one or more of the chemotherapeutic agents is an EGFR inhibitor. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is an EGFR inhibitor. In another embodiment, one of the chemotherapeutic agent is an EGFR inhibitor selected from lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), AEE778, HKI-272, EKB-569, and CI1033.

10 [00196] In another embodiment of embodiment (GG), one or more of the chemotherapeutic agents is an ErbB2 inhibitor. In another embodiment, one of the chemotherapeutic agents is an ErbB2 inhibitor selected from lapatinib, EXB-569, HKI272, CI1033, and PKI-166.

15 [00197] In another embodiment of embodiment (GG), one or more of the chemotherapeutic agents is selected from rapamycin, CCI-779, AP23573, RAD 001, TAFA 93, PI103, and SF1126. In another embodiment, one of the chemotherapeutic agents is rapamycin.

20 [00198] Another embodiment of the invention is a method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally additionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with radiation.

25 [00199] Another embodiment of the invention is a method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of
30 Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more antibodies.

[00200] Another embodiment of the invention is a method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with surgery.

[00201] Another embodiment of the invention is a method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more hormone therapies.

[00202] Another embodiment of the invention is a method of treating acute myelogenous leukemia which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent; in combination with one or more of treatments selected from bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation, radiation, one or more antibodies, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, the antibody is selected from Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg), ^αIGF-1R A12 MoAb, ^αIGF-1R 19D12 MoAb, ^αIGF-1R h7C10 MoAb, ^αIGF-1R CP-751871 MoAb and trastuzumab. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from Imatinib (i.e. Gleevec®), PKC412, CEP-701, daunorubicin, doxorubicin, cytarabine (ara-C), an anthracycline drug such as daunorubicin or idarubicin (Daunomycin, Idamycin), 6-thioguanine, and a granulocyte colony-stimulating factor such as Neupogen or Leukine.

[00203] Another embodiment of the invention is a method of treating chronic myelogenous leukemia (CML) which method comprises administering to a patient a

therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a

5 Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation, radiation, one or more chemotherapeutic agents, immunotherapy, and one or more antibodies. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from Imatinib (i.e. Gleevec®), PKC412, hydroxyurea

10 (Hydrea), cytosine, cytosine arabinoside, dasatinib, AMN107, VX680 (MK0457), and cytarabine (ara-C); in another embodiment, one or more of the chemotherapeutic agents is selected from Imatinib (i.e. Gleevec®) and dasatinib. In another embodiment, the immunotherapy is selected from interferon therapy such as interferon- α .

[00204] Another embodiment of the invention is a method of treating prostate cancer

15 which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a

20 pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery (including cryosurgery), radiation, one or more chemotherapeutic agents, one or more antibodies, and one or more hormone therapies. In another embodiment, one or two of the antibodies is ^aIGF-1R A12 MoAb, ^aIGF-1R 19D12 MoAb, ^aIGF-1R h7C10 MoAb, ^aIGF-1R CP-751871 MoAb. In another embodiment, one or

25 two of the chemotherapeutic agents is selected from rapamycin, mitoxantrone, prednisone, docetaxel (Taxotere), doxorubicin, etoposide, vinblastine, paclitaxel, and carboplatin. In another embodiment, one or two of the hormone therapies is androgen deprivation therapy or androgen suppression therapy. In another embodiment, one or two of the treatments is a taxanes.

30 **[00205]** Another embodiment of the invention is a method of treating melanoma which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a

pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, one or more immunotherapies, one or more hormone therapies, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is independently selected from an alkylating agent, a taxane, a platin, and a Raf inhibitor. In another embodiment, one or two chemotherapeutic agent is selected from sorafenib, Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), dacarbazine, rapamycin, imatinib mesylate (Gleevec®), sorafenib, cisplatin, carboplatin, dacarbazine (DTIC), carmustine (BCNU), vinblastine, temozolomide (Temodar), Melphalan, and imiquimod (Aldara). In another embodiment, one or two of the immunotherapies is selected from ipilimumab, interferon-alpha and/or interleukin-2. In another embodiment, one or two of the hormone therapies is tamoxifen.

[00206] Another embodiment of the invention is a method of treating colon or rectal cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, one or more antibodies, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, the surgery is selected from local excision, electrofulguration, segmental colon resection, polypectomy, local transanal resection, low anterior resection, abdominoperineal resection, and pelvic exenteration. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from a platinum-containing compound (including cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin), 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, capecitabine (Xeloda), irinotecan (Camptosar), FOLFOX (Folinic acid, 5-FU, Oxaliplatin), and leucovorin. In another embodiment, one or two of the antibodies is selected from cetuximab (Erbix) and bevacizumab (Avastin).

[00207] Another embodiment of the invention is a method of treating pancreatic cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a

- pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, and one or more chemotherapeutic agents.
- 5 In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from platinum-containing compound (including cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin), 5-fluorouracil (5-FU), gemcitabine, a taxane (including paclitaxel and docetaxel), topotecan, irinotecan, capecitabine, streptozocin, erlotinib (Tarceva), cetuximab, leucovorin, and capecitabine (Xeloda).
- 10 **[00208]** Another embodiment of the invention is a method of treating breast cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of
- 15 Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, one or more chemotherapeutic agents, one or more hormone therapies, and one or more antibodies. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from lapatinib (Tykerb[®]), Paclitaxel (Taxol[®]),
- 20 docetaxel, capecitabine, Cyclophosphamide (Cytosan), CMF (cyclophosphamide, fluorouracil, and methotrexate), methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, gemcitabine, carboplatin (Paraplatin), cisplatin (Platinol), vinorelbine (Navelbine), capecitabine (Xeloda), pegylated liposomal doxorubicin (Doxil), albumin-bound paclitaxel (Abraxane), AC (adriamycin and Cyclophosphamide), adriamycin, and pamidronate or zoledronic acid (to
- 25 treat bone weakness). In another embodiment, one or two of the hormone therapies is selected from tamoxifen, Toremifene (Fareston), Fulvestrant (Faslodex), Megestrol acetate (Megace), ovarian ablation, Raloxifene, a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogs (including goserelin and leuprolide), Megestrol acetate (Megace), and one or two aromatase inhibitor(s); in another embodiment, one or two of the aromatase inhibitor(s) is
- 30 selected from letrozole (Femara), anastrozole (Arimidex), and exemestane (Aromasin). In another embodiment, one or more of the antibodyies is selected from α IGF-1R A12 MoAb, α IGF-1R 19D12 MoAb, α IGF-1R h7C10 MoAb, α IGF-1R CP-751871 MoAb, bevacizumab (Avastin), and trastuzumab.

[00209] Another embodiment of the invention is a method of treating breast cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and Table 2 and Table 3 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from one or more chemotherapeutic agents and one or more antibodies. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from rapamycin, lapatinib, and erlotinib. In another embodiment, one of the antibodies is trastuzumab.

[00210] Another embodiment of the invention is a method of treating non-small cell lung cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, one or more antibodies, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is independently selected from cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, Zactima (ZD6474), Paclitaxel, Docetaxel (Taxotere®), Gemcitabine (Gemzar®), Vinorelbine, Irinotecan, Etoposide, Vinblastine, Erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa), and Pemetrexed. In another embodiment, one of the antibodies is Bevacizumab. In another embodiment, the chemotherapeutic agent is selected from cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel (Taxotere®), and erlotinib (Tarceva®).

[00211] Another embodiment of the invention is a method of treating small cell lung cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with

one or more of treatments selected from surgery, radiation, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, one or two of the chemotherapy agents is selected from a platin (such as cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin), gefitinib, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel, etoposide, fosfamide, ifosfamide, cyclophosphamide, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (CAV), doxorubicin, vincristine, gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine, topotecan, irinotecan, methotrexate, and docetaxel.

[00212] Another embodiment of the invention is a method of treating papillary or anaplastic thyroid cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a

10 Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation,

15 radioactive iodine therapy, one or more hormone therapies, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from thyroid hormone pills, Doxorubicin and a platin. In another embodiment, one of the hormone therapies is radioiodine ablation.

[00213] Another embodiment of the invention is a method of treating endometrial cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a

25 pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, one or more hormone therapies, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, one or two of the hormone therapies is selected from megestrol acetate, Tamoxifen, and a progestin including medroxyprogesterone acetate (Provera) and megestrol acetate (Megace). In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from a platinum-containing compound (including cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin; in another example, cisplatin), a taxane (including paclitaxel), doxorubicin (Adriamycin), cyclophosphamide, fluorouracil (5-FU), methotrexate, and vinblastine.

[00214] Another embodiment of the invention is a method of treating ovarian cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and Table 2 and Table 3 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, one or more antibodies, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, one of the antibodies is selected from bevacizumab. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from a platinum-containing compound (including cisplatin, oxaliplatin and carboplatin), a taxane (including paclitaxel and docetaxel), topotecan, an anthracyclines (including doxorubicin and liposomal doxorubicin), gemcitabine, cyclophosphamide, vinorelbine (Navelbine), hexamethylmelamine, ifosfamide, etoposide, bleomycin, vinblastine, ifosfamide, vincristine, and cyclophosphamide. In another embodiment, one or more of the treatments is selected from one or two chemotherapeutic agents where the chemotherapeutic agents are independently selected from a platin and a taxane.

[00215] Another embodiment of the invention is a method of treating glioblastoma which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, one or more chemotherapeutic agents, one or more anti-seizure agents, and one or more agents to reduce swelling. In another embodiment, the radiation treatment is selected from external beam radiation, interstitial radiotherapy, and stereotactic radiosurgery. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from carmustine (BCNU), Erlotinib (Tarceva), bevacizumab, gefitinib (Iressa), rapamycin, temozolomide, cisplatin, BCNU, lomustine, procarbazine, and vincristine. In another embodiment, one or two of the anti-seizure agents is selected from diphenylhydantoin (Dilantin). In another embodiment, one or two of the agents to reduce

swelling is selected from dexamethasone (Decadron). In another embodiment, one of the treatments is one or two chemotherapeutic agents; in another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents are independently selected from erlotinib and temozolomide.

[00216] Another embodiment of the invention is a method of treating cervical cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, the surgery is selected from cryosurgery, laser surgery, loop electrosurgical excision, conization, simple hysterectomy, and radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. In another embodiment, the radiation is selected from external beam radiation therapy and brachytherapy. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from a platinum compound (such as cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin), paclitaxel, topotecan, ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine, and fluorouracil.

[00217] Another embodiment of the invention is a method of treating gastrointestinal carcinoid tumor which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, immunotherapy, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, the surgery is selected from excision and electrofulguration. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents is selected from cyproheptadine, SOM230, octreotide and lanreotide. In another embodiment, the immunotherapy is an interferon.

[00218] Another embodiment of the invention is a method of treating gastrointestinal stromal tumor which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound

selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiation, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents are independently selected from imatinib mesylate (Gleevec), sunitinib (Sutent), and nilotinib (AMN107).

5
10
15
20
[00219] Another embodiment of the invention is a method of treating hepatocellular carcinoma which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from surgery, radiofrequency ablation, ethanol ablation, cryosurgery, hepatic artery embolization, chemoembolization, radiation, and one or more chemotherapeutic agents. In another embodiment, the surgery is selected from resection and transplantation. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents are independently selected from sorafenib, 5-fluorouracil and cisplatin.

25
30
[00220] Another embodiment of the invention is a method of treating non-Hodgkin's lymphoma which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more of treatments selected from radiation, one or more chemotherapeutic agents, interferon therapy, one or more antibodies, and bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. In another embodiment, one or two of the chemotherapeutic agents are independently selected from CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone), chlorambucil, fludarabine, and etoposide. In

another embodiment, the antibody is selected from rituximab, ibritumomab tiuxetan, tositumomab, and alemtuzumab; in another embodiment, the antibody is rituximab.

5 [00221] Another embodiment of the invention is a method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g), or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with radiation and
10 surgery.

[00222] Another embodiment of the invention is a method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 optionally as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof, or a
15 pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), or I(g) or a Compound selected from Table 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with radiation and one or two chemotherapeutic agents.

Representative Compounds

20 [00223] Representative compounds of Formula I are depicted below. The examples are merely illustrative and do not limit the scope of the invention in any way. Compounds of the invention are named according to systematic application of the nomenclature rules agreed upon by the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), and the Chemical Abstracts
25 Service (CAS). Names were generated using ACD/Labs naming software 8.00 release, product version 8.08. Each of the recited compounds in Table 1 can be prepared as an individual isomer (where applicable) as well as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate, thereof.

Table 1

Example	Structure	Name
1		2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
2		2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
3		2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
4		2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
5		2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
6		2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
7		2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one

Table 1

Example	Structure	Name
8		2-amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
9		2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
10		2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
11		2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
12		2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
13		2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
14		2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one

Table 1

Example	Structure	Name
15		2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
16		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
17		2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
18		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
19		2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
20		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
21		2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one

Table 1

Example	Structure	Name
22		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
23		2-Amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
24		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
25		2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
26		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
27		2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
28		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one

Table 1

Example	Structure	Name
29		2-amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
30		2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
31		2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
32		2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
33		2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
34		2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one
35		2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one

General Administration

[00224] In one aspect, the invention provides pharmaceutical compositions comprising an inhibitor of PI3K according to the invention and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent. In certain other specific embodiments, administration is by the oral route. Administration of the compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out via any of the accepted modes of administration or agents for serving similar utilities. Thus, administration can be, for example, orally, nasally, parenterally (intravenous, intramuscular, or subcutaneous), topically, transdermally, intravaginally, intravesically, intracisternally, or rectally, in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, specifically in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages.

[00225] The compositions will include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as the/an active agent, and, in addition, may include carriers and adjuvants, etc.

[00226] Adjuvants include preserving, wetting, suspending, sweetening, flavoring, perfuming, emulsifying, and dispensing agents. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the use of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

[00227] If desired, a pharmaceutical composition of the invention may also contain minor amounts of auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, antioxidants, and the like, such as, for example, citric acid, sorbitan monolaurate, triethanolamine oleate, butylated hydroxytoluene, etc.

[00228] The choice of formulation depends on various factors such as the mode of drug administration (e.g., for oral administration, formulations in the form of tablets, pills or capsules) and the bioavailability of the drug substance. Recently, pharmaceutical formulations have been developed especially for drugs that show poor bioavailability based upon the principle that bioavailability can be increased by increasing the surface area i.e., decreasing particle size. For example, U.S. Pat. No. 4,107,288 describes a pharmaceutical

formulation having particles in the size range from 10 to 1,000 nm in which the active material is supported on a crosslinked matrix of macromolecules. U.S. Pat. No. 5,145,684 describes the production of a pharmaceutical formulation in which the drug substance is pulverized to nanoparticles (average particle size of 400 nm) in the presence of a surface modifier and then dispersed in a liquid medium to give a pharmaceutical formulation that exhibits remarkably high bioavailability.

[00229] Compositions suitable for parenteral injection may comprise physiologically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions.

10 Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (propyleneglycol, polyethyleneglycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions and by the use of surfactants.

[00230] One specific route of administration is oral, using a convenient daily dosage regimen that can be adjusted according to the degree of severity of the disease-state to be treated.

[00231] Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid, (b) binders, as for example, cellulose derivatives, starch, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and gum acacia, (c) humectants, as for example, glycerol, (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, croscarmellose sodium, complex silicates, and sodium carbonate, (e) solution retarders, as for example paraffin, (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds, (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol, and glycerol monostearate, magnesium stearate and the like (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite, and (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, or mixtures thereof. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents.

[00232] Solid dosage forms as described above can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may contain pacifying agents, and can also be of such composition that they release the active compound or compounds in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner. Examples of embedded compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The active compounds can also be in microencapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

[00233] Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. Such dosage forms are prepared, for example, by dissolving, dispersing, etc., a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optional pharmaceutical adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol and the like; solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propyleneglycol, 1,3-butyleneglycol, dimethylformamide; oils, in particular, cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil and sesame oil, glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethyleneglycols and fatty acid esters of sorbitan; or mixtures of these substances, and the like, to thereby form a solution or suspension.

[00234] Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents, as for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

[00235] Compositions for rectal administrations are, for example, suppositories that can be prepared by mixing the compounds of the present invention with for example suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethyleneglycol or a suppository wax, which are solid at ordinary temperatures but liquid at body temperature and therefore, melt while in a suitable body cavity and release the active component therein.

[00236] Dosage forms for topical administration of a compound of this invention include ointments, powders, sprays, and inhalants. The active component is admixed under sterile conditions with a physiologically acceptable carrier and any preservatives, buffers, or propellants as may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

[00237] Compressed gases may be used to disperse a compound of this invention in aerosol form. Inert gases suitable for this purpose are nitrogen, carbon dioxide, etc.

[00238] Generally, depending on the intended mode of administration, the pharmaceutically acceptable compositions will contain about 1% to about 99% by weight of a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and 99% to 1% by weight of a suitable pharmaceutical excipient. In one example, the composition will be
5 between about 5% and about 75% by weight of a compound(s) of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the rest being suitable pharmaceutical excipients.

[00239] Actual methods of preparing such dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed.,
10 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). The composition to be administered will, in any event, contain a therapeutically effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treatment of a disease-state in accordance with the teachings of this invention.

[00240] The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts or
15 solvates, are administered in a therapeutically effective amount which will vary depending upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of the compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular disease-states, and the host undergoing therapy. The compounds of
20 the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of about 0.1 to about 1,000 mg per day. For a normal human adult having a body weight of about 70 kilograms, a dosage in the range of about 0.01 to about 100 mg per kilogram of body weight per day is an example. The specific dosage used, however, can vary. For example, the dosage can depend on a number of factors including the requirements of the patient, the severity of
25 the condition being treated, and the pharmacological activity of the compound being used. The determination of optimum dosages for a particular patient is well known to one of ordinary skill in the art.

[00241] If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described above and the other pharmaceutically
30 active agent(s) within its approved dosage range. Compounds of the instant invention may alternatively be used sequentially with known pharmaceutically acceptable agent(s) when a combination formulation is inappropriate.

UTILITY

[00242] Compounds of this invention have been tested using the assay described in Biological Example 1 to determine PI3K-inhibitory activity. Compounds of Formula I are useful for treating diseases, particularly cancer in which PI3K activity contributes to the pathology and/or symptomatology of the disease. For example, cancer in which PI3K activity contributes to its pathology and/or symptomatology include breast cancer, colon cancer, rectal cancer, endometrial cancer, gastric carcinoma, glioblastoma, hepatocellular carcinoma, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, melanoma, ovarian cancer, cervical cancer, pancreatic cancer, prostate carcinoma, acute myelogenous leukemia (AML), chronic myelogenous leukemia (CML), or thyroid carcinoma

[00243] Suitable *in vitro* assays for measuring PI3K activity and the inhibition thereof by compounds are known in the art. For further details of an *in vitro* assay for measuring PI3K activity see Biological Examples, Example 1 *infra*. Following the examples disclosed herein, as well as that disclosed in the art, a person of ordinary skill in the art can determine the inhibitory activity of a compound of this invention.

[00244] Assays for measurement of *in vitro* efficacy in treatment of cancer are known in the art. For further details of cell-based assays see Biological Examples, Example 2, 3, and 4 *infra*. Following the examples disclosed herein, as well as that disclosed in the art, a person of ordinary skill in the art can determine the cell-based activity of a compound of the invention.

[00245] Suitable *in vivo* models for cancer are known to those of ordinary skill in the art. For further details of *in vivo* models for prostate adenocarcinoma, glioblastoma, lung carcinoma, and breast adenocarcinoma, see Biological Examples 5, 6, 7, 8, 9, and 10, *infra* and can be used to determine the cell-based activity of the Compounds of the Invention.

General Synthesis

[00246] Compounds of this invention can be made by the synthetic procedures described below. The starting materials and reagents used in preparing these compounds are either available from commercial suppliers such as Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), or Bachem (Torrance, Calif.), or are prepared by methods known to those skilled in the art following procedures set forth in references such as Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic

Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). These schemes are merely illustrative of some methods by which the compounds of this invention can be synthesized, and various modifications to these schemes can be made and will be suggested to one skilled in the art having referred to this disclosure. The starting materials and the intermediates of the reaction may be isolated and purified if desired using conventional techniques, including but not limited to filtration, distillation, crystallization, chromatography and the like. Such materials may be characterized using conventional means, including physical constants and spectral data.

10 [00247] Unless specified to the contrary, the reactions described herein take place at atmospheric pressure and over a temperature range from about -78 °C to about 150 °C, more specifically from about 0 °C. to about 125 °C and more specifically at about room (or ambient) temperature, e.g., about 20 °C. Unless otherwise stated (as in the case of an hydrogenation), all reactions are performed under an atmosphere of nitrogen.

15 [00248] Prodrugs can be prepared by techniques known to one skilled in the art. These techniques generally modify appropriate functional groups in a given compound. These modified functional groups regenerate original functional groups by routine manipulation or *in vivo*. Amides and esters of the compounds of the present invention may be prepared according to conventional methods. A thorough discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference for all purposes.

25 [00249] The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, may have asymmetric carbon atoms or quaternized nitrogen atoms in their structure. Compounds of Formula I that may be prepared through the syntheses described herein may exist as single stereoisomers, racemates, and as mixtures of enantiomers and diastereomers. The compounds may also exist as geometric isomers. All such single stereoisomers, racemates and mixtures thereof, and geometric isomers are intended to be within the scope of this invention. Some of the compounds of the invention may exist as tautomers. For example, where a ketone or aldehyde is present, the molecule may exist in the enol form; where an amide is present, the molecule may exist as the imidic acid; and where an enamine is present, the molecule may exist as an imine. All such tautomers are within the scope of the invention. In particular,

imidazol-5-yl and pyrazol-5-yl each can also exist in their respective tautomeric forms imidazol-4-yl and pyrazol-3-yl. Regardless of which structure or which terminology is used, each tautomer is included within the scope of the Invention.

[00250] The present invention also includes N-oxide derivatives and protected derivatives of compounds of Formula I. For example, when compounds of Formula I contain an oxidizable nitrogen atom, the nitrogen atom can be converted to an N-oxide by methods well known in the art. When compounds of Formula I contain groups such as hydroxy, carboxy, thiol or any group containing a nitrogen atom(s), these groups can be protected with a suitable "protecting group" or "protective group". A comprehensive list of suitable protective groups can be found in T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety. The protected derivatives of compounds of Formula I can be prepared by methods well known in the art.

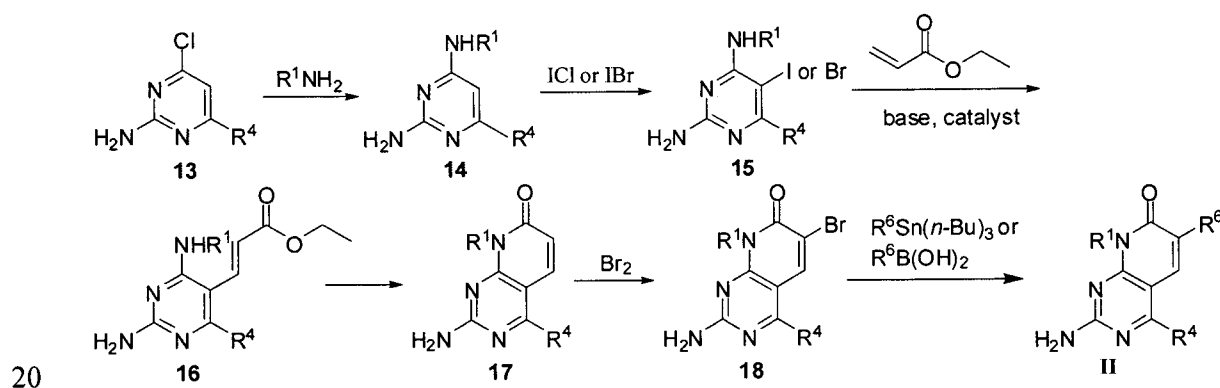
[00251] Methods for the preparation and/or separation and isolation of single stereoisomers from racemic mixtures or non-racemic mixtures of stereoisomers are well known in the art. For example, optically active (R)- and (S)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. Enantiomers (R- and S-isomers) may be resolved by methods known to one of ordinary skill in the art, for example by: formation of diastereoisomeric salts or complexes which may be separated, for example, by crystallization; via formation of diastereoisomeric derivatives which may be separated, for example, by crystallization, selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent, for example enzymatic oxidation or reduction, followed by separation of the modified and unmodified enantiomers; or gas-liquid or liquid chromatography in a chiral environment, for example on a chiral support, such as silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. It will be appreciated that where a desired enantiomer is converted into another chemical entity by one of the separation procedures described above, a further step may be required to liberate the desired enantiomeric form. Alternatively, specific enantiomer may be synthesized by asymmetric synthesis using optically active reagents, substrates, catalysts or solvents or by converting one enantiomer to the other by asymmetric transformation. For a mixture of enantiomers, enriched in a particular enantiomer, the major component enantiomer may be further enriched (with concomitant loss in yield) by recrystallization.

[00252] In addition, the compounds of the present invention can exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the present invention.

5 **[00253]** The chemistry for the preparation of the compounds of this invention is known to those skilled in the art. In fact, there may be more than one process to prepare the compounds of the invention. For specific examples, see M. Barvian et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616; S. N. VanderWei et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2371-2387; P. L. Toogood et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2388-2406; J. Kasparec et al. Tetrahedron Letters
10 2003, 44, 4567-4570; and references cited therein. See also U.S. Pre-grant publication US2004/0009993 A1 (M. Angiolini et al.), which is incorporated herein by reference, and references cited therein. The following examples illustrate but do not limit the invention. All references cited herein are incorporated by reference in their entirety.

15 **[00254]** A Compound of Formula II where R¹ is 5- or 6-membered heterocycloalkyl which comprises one heteroatom and the heteroatom is -O-, R² is hydrogen, R⁴ is methyl or ethyl, and R⁶ is a 5- or 6- membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R⁹ groups (as defined in the Summary of the Invention for a Compound of Formula I) can be prepared according to Scheme 1.

Scheme 1



[00255] An intermediate of formula 14 is prepared by reacting a commercially-available intermediate of formula 13 with a commercially-available primary amine R¹NH₂ (as the free amine or salt thereof, such as an HCl salt) in solvents, such as water and such as a
25 water/ethanol mixture, in the presence of a base such as TEA, and by heating the reaction. Intermediate 14 is then treated with iodine monochloride or iodine monobromide in a solvent

such as methanol at around 0 °C and allowed to react at room temperature for approximately overnight or less as needed for the reaction to go to completion to form **15**. After completion the residue can be triturated with acetone. Alternatively, after completion, the reaction mixture can be poured into 0.2 N sodium thiosulfate to quench excess iodine.

- 5 **[00256]** Intermediate **15** is then reacted in a solvent, such as DMA or DMF, with ethyl acrylate in the presence of a base, such as triethylamine, and in the presence of a catalyst, such as Pd(OAc)₂ in the presence of (+)BINAP or a catalyst such as (Pd(PPh₃)₄). The reaction is heated to approximately 95-100 °C and allowed to react for approximately overnight or less as needed for the reaction to go to completion to form **16**. **16** is then optionally purified by
- 10 column chromatography.

[00257] **17** is prepared by treating **16** with DBU optionally in the presence of a base such as DIEA at about room temperature. The reaction mixture is then heated to reflux or about 170 °C and allowed to proceed until completion, approximately 5-15 h. After evaporation of the solvent, the residue is triturated with acetone and collected by filtration to yield **17**.

- 15 Alternatively, the reaction is allowed to cool to room temperature and then purified directly by column chromatography.

[00258] **18** is prepared by reacting **17** with a brominating agent such as Br₂ in a solvent such as DCM at about room temperature. The reaction mixture is then stirred for approximately four hours to overnight. The resulting product is filtered and then suspended in

20 a solvent such as DCM and treated with a base such as triethylamine. The organic layers are washed with water and dried over a drying agent such as Na₂SO₄ to yield **18**. Alternatively, after completion, the reaction mixture is partially concentrated and acetone is added, followed by concentrating and precipitating in a solvent such as ethyl acetate which can then be collected by filtration to yield **18**.

- 25 **[00259]** A Suzuki coupling can be performed on **18** using a boronic acid (or ester) of formula R⁶B(OH)₂ in a solvent such as a DME-H₂O mixture or such as a dioxane-H₂O mixture, in the presence of a catalyst such as Pd(dpppf)₂ and in the presence of a base such as triethylamine. The reaction mixture is heated to reflux or about 95-100 °C for approximately 4 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is partitioned with water and
- 30 ethyl acetate. After separation, the organic layer is dried over a drying agent such as Na₂SO₄ to yield a Compound of Formula **II**.

[00260] Alternatively, a Stille coupling can be performed on **18** (either as the free base or as a salt such as an HBr salt) using a tin reagent of formula R⁶Sn(*n*-Bu)₃, in a solvent such as

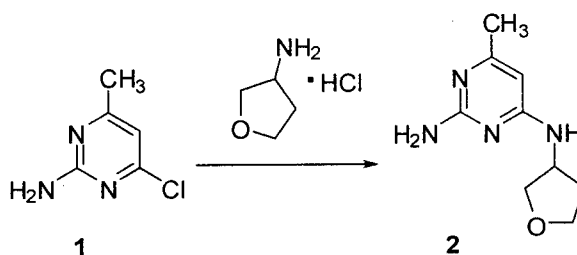
toluene, in the presence of a catalyst such as $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, and optionally in the presence of a base such as triethylamine or Hunig's base. The reaction is heated at about 80-110 °C for about four hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture can be purified by column chromatography to yield a Compound of Formula II. Alternatively, after cooling to room temperature, 40% KF on alumina is added. The mixture is then filtered through Celite to remove the alumina and the Celite is then washed with a solvent such as ethyl acetate. The resulting filtrate can then be washed with 1 M aqueous KF and brine. The organic layers are dried over a drying agent such as MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue can then be triturated with methylene chloride and hexane to yield a Compound of Formula II.

Synthetic Examples

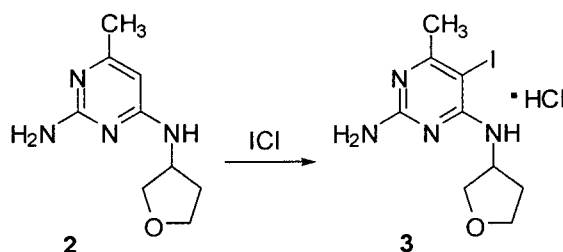
Intermediate 6(a)

2-Amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one hydrobromide

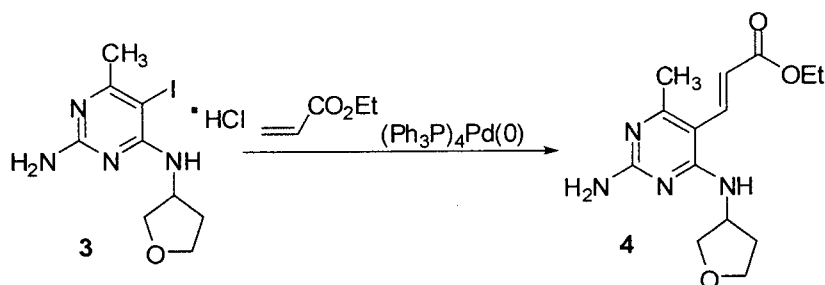
Step 1



[00261] To a solution of 2-amino-4-chloro-6-methylpyrimidine (8.10 g, 56.63 mmol, Aldrich) and *R,S*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride (7.0 g, 56.64 mmol, Small Molecules), H_2O (70 mL), EtOH (30 mL) and triethylamine (28.0 mL, 198.2 mmol) were added. The reaction mixture was heated to a gentle reflux for 120 h. Monitoring of the reaction by LC/MS indicated that the reaction was complete. The reaction was allowed to cool to room temperature. The volatile organics were removed under reduced pressure and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (50 mL). The aqueous layer was reduced to about half the volume and dried on a lyophilizer overnight to afford a quantitative yield of 6-methyl-*N'*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine. ^1H NMR (400 MHz, CH_3OD); δ 5.93 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (m, 1H); MS (EI) for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: 195.1 $[\text{MH}]^+$.

Step 2

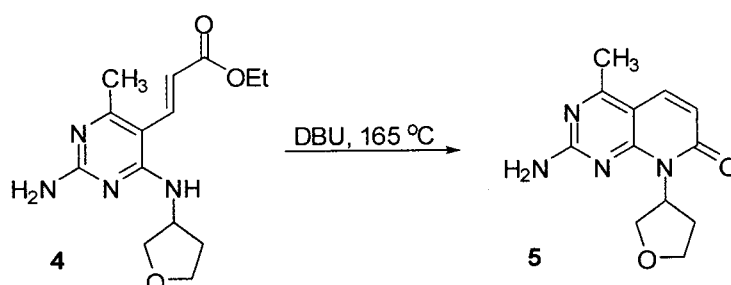
- [00262] To the solution of 6-methyl-*N'*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine (10.90 g, 56.18 mmol) in methanol (150 mL), which was cooled on an ice-water bath, was added ICl (1.0 M dichloromethane solution, 85 mL, 84.27 mmol, Aldrich). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and monitored by LC/MS. After completion, the reaction mixture was poured into 0.2 N sodium thiosulfate and stirred for 20 minutes to quench excess iodine. To this was added sat. NaHCO₃ aqueous solution to quench HI generated from the reaction. The reaction was extracted into dichloromethane (50mL x 6) and dried over MgSO₄. After filtration and evaporation of solvent on a rotary evaporator, it was purified by column chromatography (30 % ethyl acetate/hexane to 100% ethyl acetate) to afford solid 2.53 g (14.0 % yield) of 5-iodo-6-methyl-*N'*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine as a brown powder. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.73 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.06 (m, 1H). MS (EI) for C₉H₁₃N₄O:321.0 [MH]⁺.

Step 3

- [00263] To a mixture of *N'*-ethyl-5-iodo-6-methylpyrimidine-2,4-diamine (1.80 g, 5.62 mmol), ethyl acrylate (1.84 mL, 16.86 mmol), triethylamine (2.40 mL, 16.86 mmol) in DMF (30 mL), which was pre-purged with nitrogen for 5 minutes, was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (Pd(PPh₃)₄, 650 mg, 10 mmol). The reaction mixture was heated to 95 °C and stirred overnight. After completion, the reaction mixture was poured into H₂O and extracted into ethyl acetate (5 times). The organic layer was dried over MgSO₄

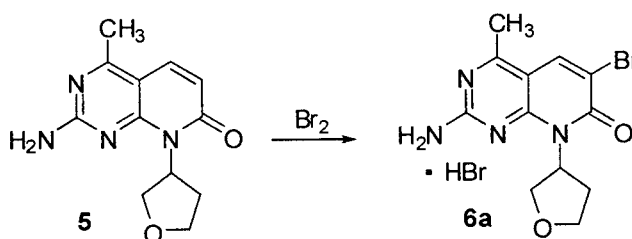
and concentrated to dryness on a rotary evaporator. The reaction mixture was purified by flash column chromatography (50% ethyl acetate/hexane to 100 % ethyl acetate) to give a yellow powder (1.45 g, 88 % yield) of (*E*)-ethyl 3-(2-amino-4-methyl-6-(tetrahydrofuran-3-ylamino)pyrimidin-5-yl)acrylate as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67(d, *J*=15.9Hz, 2H), 6.05(d, *J*=15.9Hz, 2H), 5.18 (d, 1H), 4.85 (bs, 2H), 4.68(m, 1H), 4.27(t, 3H), 3.97(m, 2H), 3.83(m, 1H), 3.68(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.84(m, 1H), 1.64(m, 1H). MS (EI) for C₁₄H₂₀N₄O₃: 293.1 [MH]⁺.

Step 4



- [00264] A round-bottomed flask was charged with ethyl (*E*)-ethyl 3-(2-amino-4-methyl-6-(tetrahydrofuran-3-ylamino)pyrimidin-5-yl)acrylate (1.45 g, 4.96 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 3.0 mL, 19.84 mmol). The reaction mixture was stirred at 170 °C for 5 h, cooled to room temperature, and directly purified by column chromatography (100% ethyl acetate to 5% MeOH/ethyl acetate) to afford 2-amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one as a brown solid (623.0 mg, 51 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7.68 (d, *J*=9.4Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=9.4Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.36 (q, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.15 (m, 1H) (s, 2H); MS (EI) for C₁₂H₁₄N₄O₂: 247.1 [MH]⁺.

Step 5



- [00265] To a solution of 2-amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (125 mg, 0.508 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added bromine (52 μL, 1.02 mmol). This reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature and was monitored by LC-MS and TLC. After completion, the reaction mixture was

concentrated to half of its original volume and acetone was added. The mixture was concentrated and ethyl acetate was added. The precipitate was collected by filtration and washed with ethyl acetate to give 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one hydrobromide as a yellowish powder, 185.0 mg (89 % yields). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ 8.40 (s, 1H), 7.45 (br., 2H), 6.20 (m, 1H), 4.20 (q, 1H), 3.85 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (m, 1H); MS (EI) for C₁₂H₁₃BrN₄O₂: 324.1 [M]⁺, 326.1[(M+2H)]⁺.

[00266] Intermediate 6(b): Similarly, 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one hydrobromide was prepared by replacing *R,S*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride used in the preparation of Intermediate 6(a) with *R*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.22-6.10 (m, 1H), 6.01 (br s, 1H), 4.19 (q, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H); MS (EI) for C₁₂H₁₃BrN₄O₂: 325, 327 [MH]⁺ (Br isotope pattern). Analytical hplc purity 83%.

[00267] Intermediate 6(c): Similarly, 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one hydrobromide was prepared by replacing *R,S*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride used in the preparation of Intermediate 6(a) with *S*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.21-6.10 (m, 1H), 4.19 (q, 1H), 3.91-3.79 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H); MS (EI) for C₁₂H₁₃BrN₄O₂: 325, 327 [MH]⁺ (Br isotope pattern). Analytical hplc purity 90%.

[00268] Intermediate 6(d): Similarly, 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one hydrobromide was prepared by replacing *R,S*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride used in the preparation of Intermediate 6(a) with tetrahydro-2*H*-pyran-4-amine. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 5.71-5.55 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.46 (dd, 2H); MS (EI) for C₁₃H₁₅BrN₄O₂: 339, 341 [MH]⁺ (Br isotope pattern). Analytical HPLC purity of 92%.

[00269] Intermediate 6(e): Similarly, 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one hydrobromide was prepared by replacing *R,S*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride used in the preparation of Intermediate 6(a) with *R,S*-tetrahydro-2*H*-pyran-3-amine. ¹H NMR (400 MHz, DMSO); δ 8.41 (s, 1H), 7.60

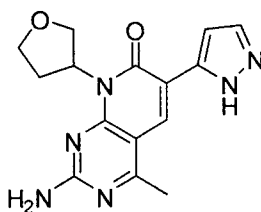
(bs, 2H), 5.53 (bs, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (m, 1), 3.39 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.69 (m, 3H); MS (EI) for C₁₃H₁₅BrN₄O₂: 338.9 (M⁺), 340.9 (M+2).

[00270] **Intermediate 6(f):** (*S*)-2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedure described for Intermediate 6(a) by replacing *R,S*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride used in the preparation of Intermediate 6(a) with (*S*)-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride.

[00271] **Intermediate 6(g):** (*R*)-2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedure described for Intermediate 6(a) by replacing *R,S*-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride used in the preparation of Intermediate 6(a) with (*R*)-tetrahydrofuran-3-ylamine hydrochloride.

Example 1

2-Amino-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one



[00272] A mixture of 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one hydrobromide (100 mg, 0.247 mmol) prepared as described for Intermediate 6(a), 1*H*-pyrazole-5-yl boronic acid (41.4 mg, 0.371 mmol), Pd(dpppf)₂ (20.1 mg, 0.0247 mmol), TEA (100 mg, 0.99 mmol), dioxane (0.8mL), and water (0.2 mL) was heated to 95 °C for 3 hours (monitored by LC/MS). Cooling down to room temperature, the reaction mixture was partitioned with water and ethyl acetate. After separation, the organic layer was dried with Na₂SO₄. The product 2-amino-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (27.7g, 36%) was obtained by silica gel column chromatography. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.0 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.25 (bd, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.35~4.20(m, 1H), 4.05~3.75(m,3H), 2.6(s, 3H), 2.48~2.40 (m,1H), 2.13~2.0 (m, 1H). MS (EI) for C₁₅H₁₆N₆O₂: 313.2 (M+1⁺).

[00273] The compounds in Examples 2, 3, 4, and 5 were prepared using the procedures described for Example 1 by replacing Intermediate 6(a) used in Example 1 with Intermediate 6(c), Intermediate 6(b), Intermediate 6(d), and Intermediate 6(e), respectively.

[00274] **Example 2:** 2-Amino-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-8-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 6.40(d, *J* = 9.0Hz, 1H), 6.30~6.20 (m, 1H), 6.48~6.38 (m, 1H), 5.46 (bs, 2H), 4.44~4.00 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.55~2.46 (m, 1H), 2.23~2.13 (m, 1H). MS (EI) for C₁₅H₁₆N₆O₂: 313.2 (M+1⁺).

[00275] **Example 3:** 2-Amino-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-8-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.39 (s, 1H), 7.62(s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.48~6.38 (m, 1H), 4.44~4.40 (m, 1H), 4.19~3.97 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.59~2.50 (m, 1H), 2.23~2.15 (m, 1H). MS (EI) for C₁₅H₁₆N₆O₂: 313.2 (M+1⁺).

10 [00276] **Example 4:** 2-Amino-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.0 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 7.7~7.2 (m, 3H), 6.95 (bs, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.2~4.00 (m, 2H), 3.1~2.8 (m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.50~1.40 (m, 2H), 1.0~0.8 (m, 2H). MS (EI) for C₁₆H₁₈N₆O₂: 327.2 (M+1⁺).

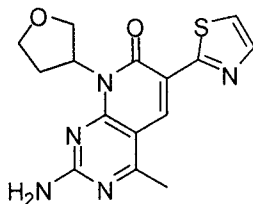
15 [00277] **Example 5:** 2-Amino-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.0 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 6.91 (bs, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.44(s, 3H), 1.70~1.60 (m, 3H). MS (EI) for C₁₆H₁₈N₆O₂: 327.2 (M+1⁺).

20 [00278] **Examples 6:** 2-Amino-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-8-[(3*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedures described above for Example 1 by replacing Intermediate 6(a) in Example 1 with Intermediate 6(f).

[00279] **Example 7:** 2-Amino-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-8-[(3*R*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedures described above for Example 1 by replacing Intermediate 6(a) in Example 1 with Intermediate 6(g).

Example 8

2-Amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one



5 **[00280]** To a solution of 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (60 mg, 0.185 mmol) prepared using procedures described for Intermediate 6(a), in toluene (5 mL) and tributylstannylthiazole (139 mg, 0.370 mmol) was added Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 10 mol%). The reaction mixture was heated to 110 °C. After 4h, the reaction was cooled to room temperature and 40% KF on alumina was added. After 30
10 minutes stirring at room temperature, the alumina was removed by filtration on Celite and the Celite was washed with ethyl acetate. The resulting filtrate was washed consecutively with 1 M aqueous KF and brine. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was triturated with methylene chloride and hexane to give 2-amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(thiazol-2-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one
15 (58 mg, 85% pure), which was purified by flash column chromatography to give the product as a yellow solid (24 mg, 40% yield). ¹H NMR (400 MHz, MeOD); δ 8.97 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=3.4Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=3.4Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.43 (q, 1H), 4.19 (t, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.22 (m, 1H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ 8.84 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=3.4Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=3.4Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 4.30 (qr, 1H), 4.00
20 (qn, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.10 (m, 1H); MS (EI) for C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330.1 [MH]⁺. Analytical HPLC purity > 96%.

[00281] Example 9: 2-Amino-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (5.9mg, 4.9% yield) was prepared using the procedures described for Example 8 by replacing Intermediate 6(a) in Example 8 with
25 Intermediate 6(c). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.7 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.46 (q, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.06(m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.24 (m, 1H); MS(EI) for C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330.1 (MH⁺).

[00282] Example 10: 2-Amino-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (1.0 mg 0.8%) was prepared using the

procedures described for Example 8 by replacing Intermediate 6(a) in Example 8 with Intermediate 6(b). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃); 8.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.44 (q, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.25 (m, 1H); MS(EI) for C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330.1 (MH⁺).

- 5 [00283] **Example 11:** 2-Amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one was prepared using the procedures described for Example 8 by replacing Intermediate 6(a) in Example 8 with Intermediate 6(d). MS(EI) for C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344.2 (MH⁺).

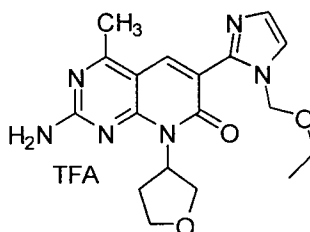
- 10 [00284] **Example 12:** 2-Amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (8.2 mg, 9%) was prepared using the procedures described for Example 8 by replacing Intermediate 6(a) in Example 8 with and Intermediate 6(e). ¹H NMR (400 MHz, DMSO); δ 8.82 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (s, 2H), 5.65 (bs, 1H), 4.51 (bs, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.75 (m, 3H). MS (EI) for C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344.2 (MH⁺).

- 15 [00285] **Example 13:** 2-Amino-4-methyl-8-[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one can be prepared using the procedures described above for Example 8 by replacing Intermediate 6(a) in Example 8 with Intermediate 6(f), which can be prepared as described above.

- 20 [00286] **Example 14:** 2-amino-4-methyl-8-[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one can be prepared using the procedures described above for Example 8 by replacing Intermediate 6(a) in Example 8 with Intermediate 6(g), which can be prepared as described above.

Example 15

- 25 2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1H-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one trifluoroacetate salt



- [00287] A mixture of 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one hydrobromide salt (150 mg, 0.369 mmol) prepared using procedures as described for Intermediate 6(a), triethylamine (0.052 mL, 0.373 mmol), and

1-ethoxymethyl-2-tributylstannyl-1*H*-imidazole (85% pure; 720 mg, 1.47 mmol) prepared as described by Xie, L. *et al.* US 2003220348), in toluene (5 mL) was sparged with nitrogen for 5 minutes. Pd(PPh₃)₄ (854 mg, 0.738 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 110 °C. After 1h, the reaction was cooled to room temperature and was sequentially

- 5 purified by flash column chromatography (SiO₂ ~60 mL) (using EtOAc to 50% MeOH in EtOAc with 1% triethylamine as eluent). The material from the purest fractions was further purified by preparative HPLC using trifluoroacetic acid as the eluent buffer to afford 2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one trifluoroacetate salt (40.5 mg, 23% yield) as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.85-7.70 (br d, 2H), 6.26-6.16 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.21 (q, 1H), 3.98-3.86 (m, 3H), 3.51 (q, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.09 (t, 3H); MS (EI) for C₁₈H₂₂N₆O₃: 371 [MH]⁺. Analytical HPLC purity > 93%.

- [00288] Example 16:** 2-Amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one trifluoroacetate salt (26 mg, 18% yield) was prepared using the procedures described for Example 15 by replacing Intermediate 6(a) in Example 15 with Intermediate 6(c). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.13 (t, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.67 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.22 (t, 3H); MS (EI) for C₁₈H₂₂N₆O₃: 371 [MH]⁺.

- [00289] Example 17:** 2-Amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one trifluoroacetate salt (10.7 mg, 6% yield) was prepared using the procedures described for Example 15 by replacing Intermediate 6(a) in Example 15 with Intermediate 6(b). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.13 (t, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.67 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.22 (t, 3H); MS (EI) for C₁₈H₂₂N₆O₃: 371 [MH]⁺. Analytical HPLC purity > 92%.

- [00290] Example 18:** 2-Amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedures in Example 15 by replacing Intermediate 6(a) in Example 15 with Intermediate 6(d), prepared as described above.

[00291] Example 19: 2-Amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedures in Example 15 by replacing Intermediate 6(a) in Example 15 with Intermediate 6(e), prepared as described above.

- 5 **[00292] Example 20:** 2-Amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedures in Example 15 by replacing Intermediate 6(a) in Example 15 with Intermediate 6(f), which can be prepared as described above.

- [00293] Example 21:** 2-Amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedures in Example 15 by replacing Intermediate 6(a) in Example 15 with Intermediate 6(g), which can be prepared as described above.

- [00294] Example 22:** 2-Amino-6-(1*H*-imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared from the product of Example 15 using procedures known to one of ordinary skill in the art, in particular, by treating with a suitable Lewis acid and a nucleophile.

- [00295] Example 23:** 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared from the product of Example 16 using procedures known to one of ordinary skill in the art, in particular, by treating with a suitable Lewis acid and a nucleophile.

[00296] Example 24: 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared from the product of Example 17 using procedures known to one of ordinary skill in the art, in particular, by treating with a suitable Lewis acid and a nucleophile.

- 25 **[00297] Example 25:** 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared from the product of Example 18 using procedures known to one of ordinary skill in the art, in particular, by treating with a suitable Lewis acid and a nucleophile.

- [00298] Example 26:** 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared from the product of Example 19 using procedures known to one of ordinary skill in the art, in particular, by treating with a suitable Lewis acid and a nucleophile.

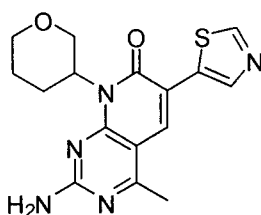
[00299] **Example 27:** 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared from the product of Example 20 using procedures known to one of ordinary skill in the art, in particular, by treating with a suitable Lewis acid and a nucleophile.

- 5 [00300] **Example 28:** 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared from the product of Example 21 using procedures known to one of ordinary skill in the art, in particular, by treating with a suitable Lewis acid and a nucleophile.

10

Example 29

2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-(8*H*)-one



- [00301] A mixture of 2-amino-6-bromo-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one hydrobromide salt (155 mg, 0.369 mmol) prepared using procedures as described for Intermediate 6(e), triethylamine (0.052 mL, 0.373 mmol) and 5-(tributylstannyl)thiazole (700 mg, 1.87 mmol) in toluene (5 mL) was sparged with nitrogen for 5 minutes. Pd(PPh₃)₄ (427 mg, 0.369 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 110 °C. After 1h, the reaction was cooled to room temperature and was purified by flash column chromatography (SiO₂ ~60 mL) (using 0-10% MeOH in EtOAc as eluent). The purest fractions were combined and concentrated and the residue was triturated with methanol. The solid was collected by filtration, was washed with methanol and then was dried to afford 2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (20 mg, 16% yield) as a tan solid. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 5.64 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.82-1.65 (m, 3H); MS (EI) for C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344 [MH]⁺. Analytical hplc purity > 90%.
- 15
20
25

[00302] **Example 30:** 2-Amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one was prepared using the procedures described for

Example 29 by replacing Intermediate 6(e) in Example 29 with Intermediate 6(a). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 9.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.26 (m, 1H), 4.27 (qr, 1H), 3.91 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.06 (m, 1H); MS (EI) for C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330.03 [MH]⁺. Analytical HPLC purity > 89%.

- 5 **[00303] Example 31:** 2-Amino-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one was prepared using the procedures described for Example 29 by replacing Intermediate 6(e) in Example 29 with Intermediate 6(c). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 9.05 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.41 (br, 2H), 6.28 (m, 1H), 4.30 (q, 1H), 3.90 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). MS (EI) for C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330.1. Analytical HPLC > 87% purity.

- [00304] Example 32:** 2-Amino-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (6.1 mg, 7.5% yield) was prepared using the procedures described for Example 29 by replacing Intermediate 6(e) in Example 29 with Intermediate 6(b). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.31-6.21 (m, 1H), 4.28 (q, 1H), 3.99-3.84 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H); MS (EI) for C₁₅H₁₅N₅O₂S: 330 (MH⁺).

- [00305] Example 33:** 2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one was prepared using the procedures described for Example 29 by replacing Intermediate 6(e) in Example 29 with Intermediate 6(d). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 9.03 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.39 (br, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.02 (dd, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.50 (brd, 2H). MS (EI) for C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344.2. Analytical HPLC > 95% purity.

- [00306] Example 34:** 2-Amino-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedures described above for Example 29 by replacing Intermediate 6(e) in Example 29 with Intermediate 6(f).

- [00307] Example 35:** 2-amino-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one can be prepared using the procedures described above for Example 29 by replacing Intermediate 6(e) in Example 29 with Intermediate 6(g).

Biological Examples

Biological Example 1

PI3Kalpha Luciferase-Coupled Chemiluminescence Assay Protocol

[00308] PI3K α activity was measured as the percent of ATP consumed following the
5 kinase reaction using luciferase-luciferin-coupled chemiluminescence. Reactions were
conducted in 384-well white, medium binding microtiter plates (Greiner). Kinase reactions
were initiated by combining test compounds, ATP, substrate (PIP2), and kinase in a 20 μ L
volume in a buffer solution. The standard PI3Kalpha assay buffer was composed 50 mM Tris,
pH 7.5, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT and 0.03% CHAPS. The standard assay
10 concentrations for enzyme, ATP, and substrate were 0.5-1.1 nM, 1 μ M, and 7.5 μ M,
respectively. The reaction mixture was incubated at ambient temperature for approximately 2
h. Following the kinase reaction, a 10 μ L aliquot of luciferase-luciferin mix (Promega
Kinase-Glo) was added and the chemiluminescence signal measured using a Victor2 plate
reader (Perkin Elmer). Total ATP consumption was limited to 40-60% and IC₅₀ values of
15 control compounds correlate well with literature references.

[00309] Compounds of the invention were tested in this assay and demonstrated the ability
to bind to PI3K. In particular, Compounds of the invention demonstrated a PI3K-binding
affinity of about 0.06 μ M or less; a subset of these Compounds demonstrated a PI3K-binding
affinity of about 0.05 μ M or less; a subset of these Compounds demonstrated a PI3K-binding
20 affinity of about 0.04 μ M or less; a subset of these Compounds demonstrated a PI3K-binding
affinity of about 0.03 μ M or less; a subset of these Compounds demonstrated a PI3K-binding
affinity of about 0.02 μ M or less; a subset of these Compounds demonstrated a PI3K-binding
affinity of about 0.01 μ M or less.

[00310] In one embodiment of the invention, the PI3K inhibitor is selected from the
25 compounds in Table 1 having a PI3K-binding affinity of about 0.1 μ M or less. In another
embodiment, the PI3K inhibitor is selected from the compounds in Table 1 having a
PI3K-binding affinity of about 0.06 μ M or less. In another embodiment, the PI3K inhibitor is
selected from the compounds in Table 1 having a PI3K-binding affinity of about 0.05 μ M or
less. In another embodiment, the PI3K inhibitor is selected from the compounds in Table 1
30 having a PI3K-binding affinity of about 0.04 μ M or less. In another embodiment, the PI3K
inhibitor is selected from the compounds in Table 1 having a PI3K-binding affinity of about
0.03 μ M or less. In another embodiment, the PI3K inhibitor is selected from the compounds
in Table 1 having a PI3K-binding affinity of about 0.02 μ M or less. In another embodiment,

the PI3K inhibitor is selected from the compounds in Table 1 having a PI3K-binding affinity of about 0.01 μ M or less.

Biological Example 2

Phospho AKT assay PC-3 cells were seeded in 96-well plates at 24,000 cells/well. Cells were cultured for 2 days, then treated with compounds in serum-free medium for 3 hr. EGF (100 ng/mL) was added for the last 10 min. Cells were lysed in RIPA buffer. Phospho T308 Akt (Cell Signaling Technology, 7144) and total Akt1 (Cell Signaling Technology, 7142) were quantified by ELISA performed according to the manufacturer's protocol. The readings of phospho Akt were normalized to total Akt readings. (RIPA: 50mM Tris, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 0.5% sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 1mM EDTA, 1mM Na₃VO₄, 1mM NaF, 1 mM β glycerol phosphate, Complete protease inhibitors (Roche, 11 873 580 001), and phosphatase inhibitor cocktail 1 (Sigma, P2850).

Biological Example 3

Phospho S6 assay

[00312] PC3 cells were seeded on 96-well plates at 8,000 cells/well. For each experiment, cells were seeded and treated in duplicated plates: one plate for phospho S6 CellELISA, and one plate for total S6 CellELISA. Cells were cultured on the plates for 3 days, then treated with compounds in serum-free medium for 3 hr in triplicate. Cells were fixed with 4% formaldehyde, quenched with 0.6% H₂O, blocked with 5% BSA, incubated with either phospho S6 antibody or total S6 antibody overnight, incubated with goat-anti-rabbit-IgG-HRP for 1 hr, and developed in chemiluminescent substrate.

Biological Example 4

PIP assay

[00313] MCF-7 cells grown in 10-cm dishes are starved for 3 hours in DMEM, and then treated with compounds for 20 minutes. In the last 2 minutes of the incubation with the compounds, EGF (100 ng/mL) is added to stimulate the production of PIP₃. The medium is aspirated and the cells are scraped with 10% trichloroacetic acid. The lipids are extracted from the pellet after the cell lysates are centrifuged. PIP₃ in the cellular lipid extraction is quantified with the AlphaScreen assay in which Grp1-PH is used as the PIP₃ specific probe. The amount of cellular PIP₃ is calculated from the standard curve of diC PI (3,4,5) P₃.

Biological Example 5-10In vivo models

[00314] Female and male athymic nude mice (NCr) 5-8 weeks of age and weighing approximately 20 g are used in the following model. Prior to initiation of a study, the animals are allowed to acclimate for a minimum of 48 h. During these studies, animals are provided food and water ad libitum and housed in a room conditioned at 70-75°F and 60% relative humidity. A 12 h light and 12 h dark cycle is maintained with automatic timers. All animals are examined daily for compound-induced or tumor-related deaths.

[00315] PC-3 human prostate adenocarcinoma cells are cultured in vitro in DMEM (Mediatech) supplemented with 20% Fetal Bovine Serum (Hyclone), Penicillin-Streptomycin and non-essential amino acids at 37°C in a humidified 5% CO atmosphere. On day 0, cells are harvested by trypsinization and 3×10^6 cells (passage 13, 99% viability) in 0.1 mL of ice-cold Hank's balanced salt solution are implanted subcutaneously into the hindflank of 5-8 week old male nude mice. A transponder is implanted in each mouse for identification, and animals are monitored daily for clinical symptoms and survival. Body weights are recorded daily.

[00316] U-87 MG human glioblastoma cells are cultured in vitro in DMEM (Mediatech) supplemented with 10% Fetal Bovine Serum (Hyclone), Penicillin-Streptomycin and non-essential amino acids at 37°C in a humidified 5% CO atmosphere. On day 0, cells are harvested by trypsinization and 2×10^6 cells (passage 5, 96% viability) in 0.1 mL of ice-cold Hank's balanced salt solution are implanted intradermally into the hindflank of 5-8 week old female nude mice. A transponder is implanted in each mouse for identification, and animals are monitored daily for clinical symptoms and survival. Body weights are recorded daily.

[00317] A549 human lung carcinoma cells are cultured in vitro in DMEM (Mediatech) supplemented with 10% Fetal Bovine Serum (Hyclone), Penicillin-Streptomycin and non-essential amino acids at 37°C in a humidified 5% CO atmosphere. On day 0, cells are harvested by trypsinization and 10×10^6 cells (passage 12, 99% viability) in 0.1 mL of ice-cold Hank's balanced salt solution are implanted intradermally into the hindflank of 5-8 week old female nude mice. A transponder is implanted in each mouse for identification, and animals are monitored daily for clinical symptoms and survival. Body weights are recorded daily.

[00318] MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cells, passage number <6, are maintained and propagated in log-phase growth in Dulbecco's Modification of Eagles's Medium (DMEM; Mediatech) containing L-Glutamine supplemented with 10% Fetal Bovine

Serum (Hyclone), Penicillin-Streptomycin and non-essential amino acids at 37 °C in a humidified, 5% CO atmosphere. On day 0, cells are harvested by trypsinization, and 10×10^6 cells (passage 10, 98% viability) in 50% cold Hanks balanced salt solution/50% Matrigel (100 μ L total volume per mouse) are implanted subcutaneously into the mammary fat pads of female nude mice.

[00319] Calu-6 human lung anaplastic carcinoma cells are cultured *in vitro* in DMEM (Mediatech) supplemented with 10% Fetal Bovine Serum (Hyclone), Penicillin-Streptomycin and non-essential amino acids at 37 °C in a humidified, 5% CO atmosphere. On day 0, cells are harvested by trypsinization, and 5×10^6 cells (passage #8, 96% viability) in 0.1 mL ice-cold Hank's balanced salt solution are implanted intradermally in the hind-flank of 5-8 week old female athymic nude mice. A transponder is implanted in each mouse for identification, and animals are monitored daily for clinical symptoms and survival. Body weights are recorded daily.

[00320] For subcutaneous or intradermal tumors, the mean tumor weight of each animal in the respective control and treatment groups is determined twice weekly during the study. Tumor weight (TW) is determined by measuring perpendicular diameters with a caliper, using the following formula:

$$\text{tumor weight (mg)} = [\text{tumor volume} = \text{length (mm)} \times \text{width}^2 (\text{mm}^2)]/2$$

[00321] These data are recorded and plotted on a tumor weight vs. days post-implantation line graph and presented graphically as an indication of tumor growth rates. Percent inhibition of tumor growth (TGI) is determined with the following formula:

$$\left[1 - \left(\frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right) \right] * 100$$

where X_0 = average TW of all tumors on day 0

X_f = TW of treated group on Day f

Y_f = TW of vehicle control group on Day f

[00322] If tumors regress below their starting sizes, then the percent tumor regression is determined with the following formula:

$$\left[1 - \left(\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right) \right] * 100$$

[00323] Tumor size is calculated individually for each tumor to obtain a mean $\pm$ SEM value for each experimental group. Statistical significance is determined using the 2-tailed Student's t-test (significance defined as $P < 0.05$).

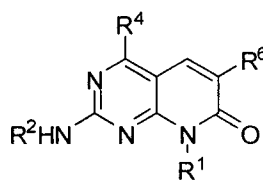
5 [00324] The foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example, for purposes of clarity and understanding. The invention has been described with reference to various specific embodiments and techniques. However, it should be understood that many variations and modifications may be made while remaining within the spirit and scope of the invention. It will be obvious to one of skill in the art that changes and modifications may be practiced within the scope of the appended claims. Therefore, it is to be

10 understood that the above description is intended to be illustrative and not restrictive. The scope of the invention should, therefore, be determined not with reference to the above description, but should instead be determined with reference to the following appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled. All patents, patent applications and publications cited in this application are hereby incorporated by

15 reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each individual patent, patent application or publication were so individually denoted.

What is claimed is:

1. A Compound of Formula I



I

- 5 or a single isomer thereof, optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof, where R¹ is optionally substituted 5- or 6- membered heterocycloalkyl; R² is hydrogen or alkyl; R⁴ is optionally substituted alkyl;
- 10 R⁶ is 5- or 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 R⁹ groups; each R⁹, when present, is independently halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, aryloxy, heterocycloalkyl, or heteroaryl and where the cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl, each either alone or as
- 15 part of another group within R⁹, are independently optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups selected from halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, alkylamino, and dialkylamino.
2. The Compound of Claim 1, or a single isomer thereof, wherein R¹ is an optionally substituted 5- or 6-membered heterocycloalkyl where the heterocycloalkyl comprises one
- 20 heteroatom and the heteroatom is -O-; where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.
3. The Compound of Claim 1 or 2, or a single isomer thereof, where R⁶ is a 5-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; where the Compound is optionally
- 25 as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.
4. The Compound of Claim 1 or 2, or a single isomer thereof, wherein R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted

with 1, 2, or 3 R⁹ groups; where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.

5. The Compound of Claim 1 or 2, or a single isomer thereof, wherein R⁶ is pyrazolyl, imidazolyl, or thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R⁹ groups; where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.
6. The Compound of Claims 1, 2, 3, 4, or 5, or a single isomer thereof, where R² is hydrogen; where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.
7. The Compound of Claims 1, 2, 3, 4, or 5, or a single isomer thereof, where R² is ethyl or methyl; where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.
8. The Compound of Claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7, or a single isomer thereof, where R⁴ is methyl; where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.
9. The Compound of Claim 1 selected from

Name
2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-6-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;

Name
2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one;
2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one; and
2-amino-4-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl]-6-(1,3-thiazol-5-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-one

where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.

10. The Compound of Claim 1 selected from 2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one,
- 5 2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-

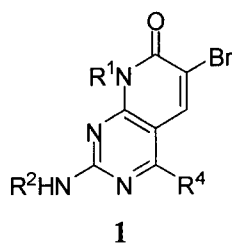
yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one, 2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-
4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one, 2-amino-6-{1-
[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrido[2,3-
d]pyrimidin-7(8*H*)-one, 2-Amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-
5 (tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one, 2-amino-6-
{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl}-4-methyl-8-[(3*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-
yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one, and 2-amino-6-{1-[(ethyloxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-
yl}-4-methyl-8-[(3*R*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one; where the
Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a
10 solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.

11. A pharmaceutical composition which comprises a Compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, or 9, or a single isomer thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent; where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof.
- 15 12. A method for treating a disease, disorder, or syndrome which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a Compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, or 9, or a single isomer thereof, where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof; or administering to a patient a therapeutically effective
20 amount of a pharmaceutical composition comprising a Compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, or 9, or a single isomer thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.
13. The method of Claim 12 where the disease is cancer.
14. The method of Claim 12 where the cancer is breast cancer, colon cancer, rectal
25 cancer, endometrial cancer, gastric carcinoma, glioblastoma, hepatocellular carcinoma, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, melanoma, ovarian cancer, cervical cancer, pancreatic cancer, prostate carcinoma, acute myelogenous leukemia (AML), chronic myelogenous leukemia (CML), non-Hodgkin's lymphoma, or thyroid carcinoma.
15. The method of Claim 12 where the cancer is ovarian cancer, cervical cancer, breast
30 cancer, colon cancer, rectal cancer, or glioblastoma.
16. A method of treating cancer which method comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, or 9, or a single

isomer thereof, where the Compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, additionally optionally as a solvate, and additionally optionally as a hydrate thereof in combination with one or more treatments selected from surgery, one or more chemotherapeutic agents, one or more hormone therapies, one or more antibodies, one or more immunotherapies, radioactive iodine therapy, and radiation; or administering to a patient a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a Compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, or 9, or a single isomer thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent in combination with one or more treatments selected from surgery, one or more chemotherapeutic agents, one or more hormone therapies, one or more antibodies, one or more immunotherapies, radioactive iodine therapy, and radiation.

17. A method of preparing a Compound of Claim 1, comprising:

(a) reacting an intermediate of formula 1



where R^1 , R^2 , and R^4 are as defined in Claim 1, with an intermediate of formula $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$ or $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ where R^6 and R^9 are as defined in Claim 1 to yield a Compound of Claim 1;

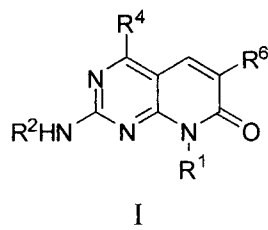
(b) optionally further resolving individual isomers;

(c) optionally further modifying one of the R^1 , R^2 , R^4 , and R^6 groups; and

(d) optionally forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or hydrate thereof.

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

The invention is directed to Compounds of Formula I:



- 5 and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, as well as methods of making and using the compounds.

PATENTE

de

INVENCION

09-126919

2/2

**COMPUESTOS DE PIRIDO [2,3-D] PIRIMIDINA-7-ONA COMO
INHIBIDORES DE PI3K-ALFA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] Los solicitantes reivindican prioridad según 35 U.S.C. 119(e) a la solicitud provisional en trámite N.º 60/911.160 presentada el 11 de abril de 2007, cuya descripción se incorpora en su totalidad en la presente por referencia.

Campo de la invención

[0002] Esta invención se refiere al campo de las proteína quinasas y sus inhibidores. En particular, la invención se refiere a los inhibidores de las vías de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y sus métodos de uso.

Antecedentes

[0003] La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K α), una quinasa de lípidos de especificidad dual, está compuesta de una subunidad reguladora de 85 kDa y una subunidad catalítica de 110 kDa. La proteína codificada por este gen representa la subunidad catalítica, que usa ATP para fosforilar PtdIn, PtdIns4P y PtdIns(4,5)P₂. PTEN, un supresor tumoral que inhibe el crecimiento celular mediante múltiples mecanismos, puede desfosforilar PIP₃, el principal producto de PIK3CA. PIP₃, a su vez, es necesario para la translocación de la proteína quinasa B (AKT1, PKB) a la membrana celular, donde es fosforilado y activado por quinasas corriente arriba. El efecto de PTEN sobre la muerte celular está mediado a través de la vía PIK3CA/AKT1.

[0004] La PI3K α ha sido implicada en el control de la reorganización citoesquelética, apoptosis, tránsito vesicular, procesos de proliferación y diferenciación. El aumento de número de copias y expresión de PIK3CA o las mutaciones de activación en la subunidad catalítica p110a

de PI3KCA están asociados con numerosas neoplasias 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 cervical, cáncer de mamas (Bachman, et al. *Cancer Biol Ther* **2004**, 3, 772-775; Levine, et al., supra; 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 de endometrio (Oda et al. *Cancer Res.* **2005**, 65, 10669-10673), carcinomas gástricos (Byun et al., *Int J Cancer* **2003**, 104, 318-327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al., *Oncogene* **2005**, 24, 1477-1480), carcinoma hepatocelular (Lee et al., *id.*), cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas (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 (AML) (Sujobert et al., *Blood* **1997**, 106, 1063-1066), leucemia mielógena crónica (CML) (Hickey y Cotter *J Biol Chem* **2006**, 281, 2441-2450), y glioblastomas (Hartmann et al. *Acta Neuropathol (Berl)* **2005**, 109, 639-642; Samuels et al., supra).

[0005] En vista del importante papel de PI3K α en los procesos biológicos y estados de enfermedad, son convenientes los inhibidores de esta proteína quinasa.

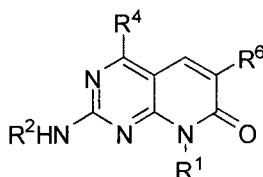
SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0006] Lo siguiente sintetiza solo ciertos aspectos de la invención y no se consideran en esencia una limitación. Estos aspectos y otros aspectos y formas de realización se

describen más completamente. Todas las referencias citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en su totalidad en la presente por referencia. En el caso de una discrepancia entre la descripción expresa de esta memoria descriptiva y las referencias incorporadas por referencia, prevalecerá la descripción expresa de esta memoria descriptiva.

[0007] La invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la PI3K que son útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, en los seres humanos. Esta invención también proporciona métodos de preparar compuestos, métodos de uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en los seres humanos y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

[0008] Un primer aspecto de la invención provee un compuesto de la fórmula I:



o uno de sus isómeros individuales, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos, en donde R^1 es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido;

R^6 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^9 ;

cada R^9 , cuando está presente, es, de modo independiente, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilo, aminoalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo o heteroarilo y cuando el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, cada uno solo o como parte de otro grupo dentro de R^9 , están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino.

[0009] En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o uno de sus isómeros simples, opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0010] En un tercer aspecto, la invención comprende un método de inhibir PI3K, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la fórmula I o uno de sus isómeros simples, opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, o poner en contacto una célula con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o uno de sus isómeros simples y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0011] En un cuarto aspecto de la invención es un método de inhibir la actividad *in vivo* de PI3K α , el método que comprende administrar a un paciente una cantidad inhibidora de PI3K α efectiva de un compuesto de la fórmula I o uno de

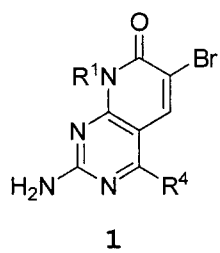
sus isómeros simples, opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, o administrar una composición farmacéutica de estos.

[0012] En un quinto aspecto, la invención proporciona un método de tratar una enfermedad, trastorno o síndrome, dicho método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o uno de sus isómeros simples, opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o administrar uno de sus isómeros simples y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

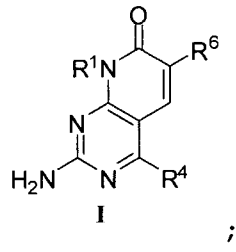
[0013] En un sexto aspecto, la invención se refiere a un método de tratar cáncer, dicho método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o uno de sus isómeros simples, opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, o administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o uno de sus isómeros simples y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, uno o más agentes quimioterapéuticos, una o más terapias hormonales, uno o más anticuerpos, una o más inmunoterapias, terapia con yodo radiactivo y radiación.

[0014] Un séptimo aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I, que comprende:

(a) hacer reaccionar un intermediario de la fórmula 1:



donde R¹, R² y R⁴ son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I; con un intermediario de la fórmula R⁶Sn(*n*-Bu)₃ o R⁶B(OH)₂ donde R⁶ y R⁹ son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I, para obtener un compuesto de la fórmula I:



- (b) opcionalmente también resolver isómeros individuales;
- (c) opcionalmente también modificar uno de los grupos R¹, R², R⁴ y R⁶; y
- (d) opcionalmente formar una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Abreviaturas y definiciones

[0015] Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en toda la invención:

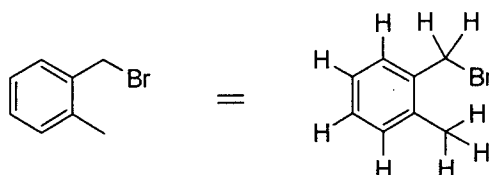
Abreviatura	Significado
Ac	acetilo

Abreviatura	Significado
br	amplio
°C	grados Celsius
c-	ciclo
CBZ	CarboBenZoxi = benciloxycarbonilo
d	doblete
dd	doblete de doblete
dt	doblete de triplete
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno
EI	ionización por impacto de electrones
EtOAc	acetato de etilo
g	gramo(s)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
L	litro(s)
M	molar o molaridad
m	multiplete
MeOH	metanol
mg	miligramo(s)
MHz	megahertz (frecuencia)
Min	minuto(s)
mL	mililitro(s)
μL	microlitro(s)

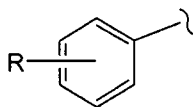
Abreviatura	Significado
μ M	micromol(es) o micromolar
mM	milimolar
mmol	milimol(es)
mol	mol(es)
MS	análisis por espectro de masa
N	normal o normalidad
nM	nanomolar
RMN	espectroscopia por resonancia magnética nuclear
q	cuarteto
TA	temperatura ambiente
s	singulete
sat.	saturado
t o tr	triplete
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa delgada

[0016] El símbolo "-" significa un enlace simple, "=" significa un enlace doble, "≡" significa un enlace triple, "====" significa un enlace simple o doble. El símbolo "~~~~" se refiere a un grupo en un enlace doble como posición ocupada en el término de un enlace doble con el cual está unido el símbolo; es decir, la geometría, E o Z, del enlace doble es ambigua. Cuando un grupo figura eliminado de su fórmula principal, el símbolo " ~ " se usará al final del enlace que teóricamente se clivó a fin de separar el grupo de su fórmula estructural principal.

[0017] Cuando se representan o describen estructuras químicas, salvo que se establezca otra cosa explícitamente, se asume que todos los carbonos tienen una sustitución de hidrógeno conforme a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura del lado izquierdo del esquema de abajo, hay nueve hidrógenos implicados. Los nuevos hidrógenos están representados en la estructura de la derecha. A veces, se describe un átomo particular en una estructura en fórmula textual por tener un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno expresamente definido), por ejemplo, $-CH\ CH-$. Un experto en la técnica entiende que las técnicas descriptivas antes mencionadas son comunes en las artes químicas para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras de otro modo complejas.

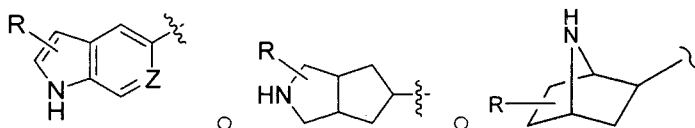


[0018] Si un grupo "R" está representado como "flotante" en un sistema de anillos, como por ejemplo en la fórmula:



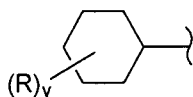
entonces, salvo que se defina otra cosa, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos, asumiendo el reemplazo de un hidrógeno representado, implicado o expresamente definido de uno de los átomos del anillo, mientras se forme una estructura estable.

[0019] Si un grupo "R" está representado como flotante en un sistema de anillos fusionados, como por ejemplo en las fórmulas:



[0020] entonces, salvo que se defina otra cosa, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos fusionados, asumiendo el reemplazo de un hidrógeno representado (por ejemplo, el -NH- en la fórmula anterior), hidrógeno implicado (por ejemplo, como en la fórmula anterior, donde los hidrógenos no se muestran, pero se entiende que están presentes) o hidrógeno expresamente definido (por ejemplo, donde en la fórmula anterior, "Z" es igual a =CH-) de uno de los átomos del anillo mientras se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir en el anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillos fusionados. En la fórmula representada con anterioridad, cuando y es 2, por ejemplo, entonces los dos "R" pueden residir en dos átomos cualesquiera del sistema de anillos, asumiendo nuevamente que cada uno reemplaza un hidrógeno representado, implicado o expresamente definido en el anillo.

[0021] Cuando un grupo "R" está representado como existente en un sistema de anillos que contiene carbonos saturados, como, por ejemplo, en la fórmula:



donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, asumiendo que cada uno reemplaza un hidrógeno actualmente representado, implicado o expresamente definido en el anillo; entonces, salvo que se defina de otra manera, cuando la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R

es un grupo metilo; puede existir un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular").

[0022] "Acilo" significa un radical $-C(O)R$, donde R es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, tal como se definen en la presente, por ejemplo, acetilo, trifluorometilcarbonilo o 2-metoxietilcarbonilo y similares.

[0023] "Acilamino" significa un radical $-NRR'$, donde R es hidrógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi y R' es acilo, tal como se definen en la presente.

[0024] "Aciloxi" significa un radical $-OR$, donde R es acilo, tal como se define en la presente, por ejemplo, cianometilcarboniloxi, y similares.

[0025] "Administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando se provee un compuesto de la invención o uno de sus profármacos en combinación con uno o varios otros agentes activos (por ejemplo, cirugía, radiación y quimioterapia, etc.), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen la introducción concurrente y secuencial del compuesto o su profármaco y otros agentes.

[0026] "Alquenilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, cuyo radical contiene al menos un enlace doble, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo y 1-pent-3-enilo, y similares.

[0027] "Alcoxi" significa un grupo $-OR$, donde R es grupo alquilo tal como se define en la presente. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.

[0028] "Alcoxialquilo" significa un grupo alquilo, tal como se define en la presente, sustituido con al menos uno, con preferencia uno, dos o tres grupos alcoxi tal como se definen en la presente. Los ejemplos representativos incluyen metoximetilo, y similares.

[0029] "Alcoxicarbonilo" significa un grupo $-C(O)R$, donde R es alcoxi, tal como se define en la presente.

[0030] "Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas) o pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y similares.

[0031] "Alquilamino" significa un grupo $-NHR$, donde R es alquilo, tal como se define en la presente.

[0032] "Alquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos alquilamino, tal como se definen en la presente.

[0033] "Alquilaminoalquiloxi" significa un grupo $-OR$, donde R es alquilaminoalquilo, tal como se define en la presente.

[0034] "Alquilcarbonilo" significa un grupo $-C(O)R$, donde R es alquilo, tal como se define en la presente.

[0035] "Alquinilo" significa un radical hidrocarbonato monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, cuyo radical contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo, y similares.

[0036] "Amino" significa -NH_2 .

[0037] "Aminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con al menos uno, específicamente uno, dos o tres grupos amino.

[0038] "Aminoalquiloxi" significa un grupo -OR , donde R es aminoalquilo, tal como se define en la presente.

[0039] "Arilo" significa un anillo mono- o bicarbocíclico monovalente de seis a catorce miembros, en donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. Salvo que es establezca otra cosa, la valencia del grupo se puede ubicar en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, permitiendo las reglas de valencia. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo e indanilo, y similares.

[0040] "Arilalquilo" significa un radical alquilo, tal como se define en la presente, sustituido con uno o dos grupos arilo, tal como se definen en la presente, por ejemplo, bencilo y fenetilo, y similares.

[0041] "Ariloxi" significa un grupo -OR , donde R es arilo, tal como se define en la presente.

[0042] "Carboxialquilo" significa un grupo alquilo, tal como se define en la presente, sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos grupos -C(O)OH .

[0043] "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente monocíclico o bicíclico fusionado, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático), de tres a diez átomos del anillo de carbono. El radical hidrocarbonado bicíclico fusionado incluye sistemas de anillos en puente. A menos que se establezca otra cosa, la valencia del grupo se puede ubicar en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, permitiendo las reglas de valencia. Uno

o dos átomos de carbono del anillo se puede reemplazar por un grupo $-C(O)-$, $-C(S)-$ o $-C(=NH)-$. Más específicamente, el término cicloalquilo incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo o ciclohex-3-enilo, y similares.

[0044] "Cicloalquilalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con al menos uno, específicamente uno o dos grupos cicloalquilo, tal como se define en la presente.

[0045] "Dialquilamino" significa un radical $-NRR'$, donde R y R' son alquilo, tal como se define en la presente o un derivado de N-óxido o uno de sus derivados protegidos, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, *N,N*-metilpropilamino o *N,N*-metiletilamino, y similares.

[0046] "Dialquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos dialquilamino, tal como se define en la presente.

[0047] "Dialquilaminoalquiloxi" significa un grupo $-OR$, donde R es dialquilaminoalquilo, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen 2-(*N,N*-dietilamino)-etiloxi, y similares.

[0048] "Halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0049] "Haloalcoxi" significa un grupo $-OR'$, donde R' es haloalquilo tal como se define en la presente, por ejemplo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y similares.

[0050] "Haloalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o varios halógeno, específicamente uno a cinco átomos de halo, por ejemplo, trifluorometilo, 2-cloroetilo y 2,2-difluoroetilo, y similares.

[0051] "Heteroarilo" significa un radical monovalente monocíclico, bicíclico fusionado o tricíclico fusionado de 5 a 14 átomos de anillo que contienen uno o varios,

específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo seleccionado, de modo independiente, de $-O-$, $-S(O)_n$ (n es 0, 1 ó 2), $-N-$, $-N(R^*)-$, siendo los átomos del anillo restantes carbono, en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos fusionados que comprenden un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono del anillo de cualquier anillo no aromático que comprende un radical bicíclico o tricíclico se pueden reemplazar por un grupo $-C(O)-$, $-C(S)-$ o $-C(=NH)-$. R^* es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo o alquilsulfonilo. El radical bicíclico fusionado incluye sistemas de anillos en puente. A menos que se establezca otra cosa, la valencia puede estar ubicada en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo, permitiendo las reglas de valencia. Cuando el punto de valencia está ubicado en el nitrógeno, R^* está ausente. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero sin limitación, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolil (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, y similares), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo, cinolinilo, indolizininilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazoilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinil (incluyendo, por ejemplo, tetrahydroisoquinolin-4-ilo o tetrahydroisoquinolin-6-ilo, y similares), pirrolo[3,2-c]piridinilo (incluyendo, por

ejemplo, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-c]piridin-7-ilo, y similares), benzopiraniilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo y sus derivados o N-óxido o uno de sus derivados protegidos. El término "heteroarilo" incluye, pero sin limitación, el término "heteroarilo de 5 ó 6 miembros".

[0052] "Heteroátomo" se refiere a O, S, N y P.

[0053] "Heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 8 átomos del anillo o un grupo bicíclico fusionado monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 5 a 12 átomos del anillo, en donde uno o varios, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo están seleccionados, de modo independiente, de O, S(O)_n (n es 0, 1 ó 2), N, N(R^y) (donde R^y es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo o alquilsulfonilo), siendo los átomos del anillo resultantes carbono. Uno o dos átomos de carbono del anillo se pueden reemplazar por un grupo -C(O)-, -C(S)- o -C(=NH)-. El radical bicíclico fusionado incluye sistemas de anillos en puente. A menos que se establezca lo contrario, la valencia del grupo se puede ubicar en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, permitiendo las reglas de valencia. Cuando el punto de valencia está ubicado en un átomo de nitrógeno, R^y está ausente. Más específicamente, el término heterocicloalquilo incluye, pero sin limitación, azetidiniilo, pirrolidiniilo, 2-oxopirrolidiniilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidiniilo, 4-piperidonilo, morfoliniilo, piperaziniilo, 2-oxopiperaziniilo, tetrahidropiraniilo, 2-oxopiperidiniilo, tiomorfoliniilo, tiamorfoliniilo, perhidroazepiniilo, pirazolidiniilo, imidazoliniilo, imidazolidiniilo, dihidropiridiniilo,

tetrahidropiridinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo y tetrahidropirranilo y sus derivados y N-óxido o uno de sus derivados protegidos. El término "heterocicloalquilo" incluye, pero sin limitación, el término "heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros"; sin embargo, cuando se usa "heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros", significa específicamente un anillo heterocicloalquilo que contiene cinco o seis miembros del anillo y que puede incluir isómeros individuales y mezclas de isómeros.

[0054] "Heterocicloalquilalquilo" significa un radical alquilo, tal como se define en la presente, sustituido con uno o dos grupos heterocicloalquilo, tal como se definen en la presente, por ejemplo, morfolinilmetilo, N-pirrolidiniletilo y 3-(N-azetidil)propilo, y similares.

[0055] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia descritos luego pueden suceder o no y que la descripción incluye instancias en las que dicho evento o circunstancia se produce e instancias en las que no. Un experto en el arte entenderá que, con respecto a cualquier molécula descrita como conteniendo uno o varios sustituyentes opcionales, se han de incluir sólo compuestos estéricamente prácticos y/o sintéticamente viables.

[0056] "Alquilo opcionalmente sustituido" significa un radical alquilo, tal como se define en la presente, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos, en otro ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados, de modo independiente, de alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarboniloxi,

alquenilcarboniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, cianoalquilaminocarbonilo, alcoxi, alqueniloxi, hidroxil, hidroxialcoxi, halo, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquil-S(O)₂-, alquenil-S(O)₂-, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-NR^c- (donde R^c es hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi, alqueniloxi o cianoalquilo), alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquiloxi, dialquilaminoalquiloxi, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxi y -C(O)NR^aR^b (donde R^a y R^b son, de modo independiente, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi, alqueniloxi o cianoalquilo).

[0057] "Alquenilo opcionalmente sustituido" significa un radical alquenilo, tal como se define en la presente, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos, específicamente uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados, de modo independiente, de alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, cianoalquilaminocarbonilo, alcoxi, alqueniloxi, hidroxil, hidroxialcoxi, halo, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquil-S(O)₂-, alquenil-S(O)₂-, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-NR^c- (donde R^c es hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi, alqueniloxi o cianoalquilo), alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi,

alquilaminoalquiloxi, dialquilaminoalquiloxi,
 alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alcoxicarbonilamino,
 alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino,
 alcoxialquiloxi y $-C(O)NR^aR^b$ (donde R^a y R^b son, de modo
 independiente, hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente
 sustituido, hidroxilo, alcoxi, alquenilo o cianoalquilo).

[0058] "Heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente
 sustituido" significa un grupo heterocicloalquilo, tal como
 se define en la presente y donde el anillo comprende cinco
 o seis átomos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
 sustituyentes seleccionados de modo independiente de acilo,
 acilamino, aciloxi, alquilo opcionalmente sustituido,
 alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxi, alqueniloxi,
 halo, hidroxilo, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo,
 amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, aminocarbonilo,
 alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, carboxi,
 ciano, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,
 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo,
 dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, aminoalcoxi o
 arilo es pentafluorofenilo. Dentro de los sustituyentes
 opcionales en el "heterocicloalquilo", el alquilo y
 alquenilo, ya sea solos o como partes del otro grupo
 (incluyendo, por ejemplo, el alquilo en alcoxicarbonilo),
 están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con
 uno, dos, tres, cuatro o cinco halo.

[0059] "Rendimiento" para cada una de las reacciones
 descritas en la presente se expresa como un porcentaje del
 rendimiento teórico.

[0060] "Inhibidor de AKT" incluye, por ejemplo, LY294002,
 PKC 412, perifosina, compuestos en la Tabla 2a, compuestos
 en la Tabla 2b y compuestos descritos en el documento WO
 2006/071819 y el documento WO05/117909. Estas referencias

también describen ensayos in vitro que se pueden usar para determinar la actividad inhibidora de AKT.

[0061] "Agente alquilante" incluye, por ejemplo, uno o varios de los siguientes: clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, carmustina, estreptozocina, fotemustina, lomustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, BBR3464, busulfano, dacarbazina, mecloretamina, procarbazona, temozolomida, tioTEPA y uramustina.

[0062] "Anticuerpo" incluye, por ejemplo, uno o varios de los siguientes: un anticuerpo IGF1R (incluyendo, por ejemplo, α IGF-1R A12 MoAb, 19D12, h7C10 y CP-751871), un anticuerpo EGFR (incluyendo, por ejemplo, Cetuximab (Erbix®) y Panitumumab), un anticuerpo ErbB2 (incluyendo, por ejemplo, Trastuzumab (Herceptin®)), un anticuerpo VEGF (incluyendo, por ejemplo, Bevacizumab (Avastin®)), un anticuerpo IgG1 (incluyendo, por ejemplo, Ibritumomab (tiuxetano)), un anticuerpo CD20 (incluyendo, por ejemplo, Rituximab y Tositumomab), un anticuerpo CD33 (incluyendo, por ejemplo, Gemtuzumab y Gemtuzumab ozogamicina) y un anticuerpo CD52 (incluyendo, por ejemplo, Alemtuzumab).

[0063] "Antimetabolito" incluye, por ejemplo, metotrexato, Pemetrexed, Raltitrexed, Cladribina, Clofarabina, Fludarabina, Mercaptopurina, Tioguanina, Capecitabina, Citarabina, Fluorouracilo (administrado con o sin leucovorina o ácido folínico) y Gemcitabina.

[0064] "Agente antimicrotúbulo" incluye, por ejemplo, Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina, Vinflunina y Vindesina.

[0065] "Inhibidor de aromatasa" incluye, por ejemplo, uno o varios de los siguientes: Aminoglutetimida, Anastrozol

(Arimidex®), Letrozol (Femara®), Exemestano (Aromasin®) y Formestano (Lentaron®).

[0066] "Cáncer" se refiere a estados de enfermedad proliferativa celular, que incluyen pero sin limitación:

Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeñas no diferenciado, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso; gastrointestinal: carcinoma de células esofágicas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); aparato genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de

Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosos), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológico: útero (carcinoma de endometrio), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide [rhabdomiosarcoma embrionario], trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásica), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligna]; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, molas del nervio displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; glándulas adrenales: neuroblastoma; y cáncer de mamas. En consecuencia, el

término "célula cancerosa" como se proporciona en la presente, incluye una célula afectada por alguna de las enfermedades identificadas anteriormente.

[0067] "Agente quimioterapéutico" incluye, pero sin limitación, un inhibidor de AKT, un agente alquilante, un antimetabolito, un agente antimicrotúbulo, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de c-KIT, un inhibidor de cMET, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de ErbB2, un inhibidor de Flt-3, un inhibidor de HSP90, un inhibidor de IGF1R, un platino, un inhibidor de Raf, rapamicina, un análogo de rapamicina, un inhibidor del receptor de tirosina quinasa, un taxano, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de SRC y/o ABL quinasa, y un inhibidor de VEGFR. Una sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de un agente quimioterapéutico puede ser preparada por los expertos en la técnica y sus sales, solvatos y/o hidratos se pueden usar para practicar la invención.

[0068] "Inhibidor de c-KIT" incluye, por ejemplo, imatinib, sunitinib, nilotinib, AMG 706, sorafenib, compuestos en la Tabla 3b, compuestos en la Tabla 3c, compuestos en la Tabla 8, compuestos en la Tabla 9 y compuestos descritos en los documentos WO 2006/108059, WO/2005/020921, WO/2006/033943 y WO 2005/030140.

[0069] "Inhibidor de cMET" incluye, por ejemplo, compuestos en la Tabla 3a, compuestos en la Tabla 3b, compuestos en la Tabla 3c, compuestos descritos en los documentos WO 06/108059, WO 2006/014325 y WO 2005/030140.

[0070] "Inhibidor de EGFR" incluye, por ejemplo, uno o varios de los siguientes: pelitinib, lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474, vandetinib), AEE788 y HKI-272, EKB-569, CI-1033, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-

metilooctahidroociclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-([[(3aR,5r,6aS)-2-metilooctahidroociclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-([[(3aR,5s,6aS)-2-metilooctahidroociclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-([[(3aR,5s,6aS)-2-metilooctahidroociclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, compuestos en la Tabla 4, compuestos en la Tabla 7 y compuestos descritos en los documentos WO 2004/006846 y WO 2004/050681.

[0071] "Inhibidor de ErbB2" incluye, por ejemplo, lapatinib (GW572016), PKI-166, canertinib, CI-1033, HKI272 y EKB-569.

[0072] "Inhibidor de Flt-3" incluye, por ejemplo, CEP-701, PKC 412, MLN 518, sunitinib, sorafenib, compuestos en la Tabla 3a, compuestos en la Tabla 3b, compuestos en la Tabla 3c, compuestos en la Tabla 9 y compuestos descritos en los documentos WO 2006/108059, WO/2006/033943, WO 2006/014325 y WO 2005/030140.

[0073] "Terapia de hormonas" y "terapia hormonal" incluyen, por ejemplo, tratamiento con uno o varios de los siguientes: esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasterida, tamoxifeno y un inhibidor de aromatasa.

[0074] "Inhibidor de HSP90" incluye, por ejemplo, 17-AAG, 17-DMAG, Geldanamycin, 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida [NVP-AUY922 (VER 52296)], 6-cloro-9-((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-2-amina (CNF2024, también denominado BIIB021), compuestos revelados en el documento WO 2004072051 (que se incorpora en la presente por referencia), compuestos revelados en el documento WO

2005028434 (que se incorpora en la presente por referencia), compuestos revelados en el documento WO 2007035620 (que se incorpora en la presente por referencia) y compuestos revelados en el documento WO 2006091963 (que se incorpora en la presente por referencia).

[0075] "Inhibidor de IGF1R" incluye, por ejemplo, Tirfostina AG 1024, compuestos en la Tabla 5a, compuestos en la Tabla 5b y compuestos descritos en el documento W006/074057.

[0076] "Enfermedades o patologías dependientes de quinasa" se refieren a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más lípido quinasas. Las quinasas participan tanto en forma directa como indirecta en las vías de transducción de señales de una variedad de actividades celulares que incluyen la proliferación, adhesión, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas con actividades de quinasa incluye crecimiento tumoral, la neovascularización patológica que sostiene el crecimiento del tumor sólido, y asociado con otras enfermedades donde está involucrada una excesiva vascularización local tal como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide, y similares).

[0077] Sin desear estar ligado a la teoría, las fosfatasas también pueden cumplir un papel en las "enfermedades o patologías dependientes de quinasa" como cognados de quinasas; es decir, las quinasas fosforilan y las fosfatasas desfosforilan, por ejemplo, sustratos lipídicos. En consecuencia, los compuestos de la invención, a la vez que modulan la actividad quinasa como se describe en la presente, también pueden modular en forma directa o indirecta, la actividad de fosfatasa. Esta modulación

adicional, si está presente, puede ser sinérgica (o no) con la actividad de los compuestos de la invención hacia una quinasa relacionada o familia de quinasa interdependiente de otro modo. En cualquier caso, como se indicó previamente, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades caracterizadas en parte por niveles anormales de proliferación celular (*es decir* crecimiento tumoral), muerte celular programada (apoptosis), migración e invasión celular y angiogénesis asociada con crecimiento tumoral.

[0078] "Metabolito" se refiere al producto de degradación o final de un compuesto o su sal producida por el metabolismo o la biotransformación del cuerpo animal o humano; por ejemplo, biotransformación a una molécula más polar tal como por oxidación, reducción, o hidrólisis, o a un conjugado (ver Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8.sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 para una discusión de biotransformación). Como se usa en la presente, el metabolito de un compuesto de la invención o su sal puede ser una forma biológicamente activa del compuesto en el cuerpo. En un ejemplo, se puede usar un profármaco de modo que la forma biológicamente activa, un metabolito, se libere *in vivo*. En otro ejemplo, un metabolito biológicamente activo se descubre casualmente, es decir, no se llevó a cabo un diseño del profármaco *per se*. Un ensayo para determinar la actividad de un metabolito de un compuesto de esta descripción es conocido por los expertos en el arte a la luz de la presente descripción.

[0079] "Paciente" para los fines de la presente invención incluye seres humanos y otros animales, en particular mamíferos y otros organismos. En consecuencia los métodos

son aplicables en aplicaciones de terapia humana y veterinaria. En una forma de realización preferida el paciente es un mamífero, y en una forma de realización más preferida el paciente es humano.

[0080] Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Se considera que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Se puede hallar información adicional de las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora en la presente como referencia o S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 las cuales se incorporan en la presente como referencia.

[0081] Los ejemplos de sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-

metilenbis-(3-hidroxí-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluensulfónico y ácido salicílico, y similares.

[0082] Los ejemplos de sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto principal está reemplazado por un ion metálico tales como sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, sales de aluminio, y similares. Las sales preferibles son las sales de amonio, de potasio, de sodio, de calcio y de magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, resinas de poliamina, y similares. Las bases orgánicas de ejemplo son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

[0083] "Platino(s)," y "agente(s) que contiene(n) platino" incluyen, por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

[0084] "Profármaco" se refiere a los compuestos que se transforman (normalmente en forma rápida) *in vivo* para producir el compuesto original de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Los ejemplos comunes incluyen pero sin limitación, formas éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un residuo ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen pero sin limitación, ésteres de alquilo (por ejemplo entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos), el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, pero sin limitación bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen pero sin limitación, alquilamidas primarias y secundarias y terciarias (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Las amidas y los ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Una descripción completa de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de A.C.S. Symposio Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, que se incorporan en la presente como referencia para todos los fines.

[0085] "Inhibidor de Raf" incluye, por ejemplo, sorafenib, RAF 265 (CHIR 265), compuestos en la Tabla 6 y compuestos

descritos en el documento WO 2005/112932. Estas referencias también describen ensayos in vitro que se pueden usar para determinar la actividad inhibidora de RAF.

[0086] "Análogo de rapamicina" incluye, por ejemplo, CCI-779, AP 23573, RAD 001, TAFA 93 y compuestos descritos en el documento WO 2004/101583 y el documento US 7.160.867 que se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

[0087] "Inhibidor de tirosina quinasa receptora" incluye, por ejemplo, inhibidores de AKT, EGFR, ErbB2, IGF1R, KIT, Met, Raf y VEGFR2. Los ejemplos de los inhibidores de tirosina quinasa receptora se pueden hallar en el documento WO 2006/108059 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 11/910.720), WO 2006/074057 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 11/722.719), WO 2006/071819 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 11/722.291), WO 2006/014325 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 11/571.140), WO 2005/117909 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 11/568.173), WO 2005/030140 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 10/573.336), WO 2004/050681 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 10/533,555), WO 2005/112932 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 11/568.789) y WO 2004/006846 (solicitud en etapa nacional US N.º de serie 10/522.004), cada una de las cuales se incorpora por referencia para todos los fines. En particular, las solicitudes citadas en este párrafo se incorporan a los fines de proveer ejemplos específicos y formas de realización genéricas (y las definiciones asociadas con los términos usados en las formas de realización) de compuestos que son de utilidad en la práctica de la invención. Estas referencias también describen ensayos in vitro de utilidad en la práctica de esta invención.

[0088] "Inhibidor de quinasa SRC y/o ABL" incluye, por ejemplo, dasatinib, imatinib (Gleevec®) y compuestos descritos en el documento WO 2006/074057.

[0089] "Taxano(s)" incluye, por ejemplo, uno o varios de los siguientes: Paclitaxel (Taxol®) y Docetaxel (Taxotere®).

[0090] "Cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad de un compuesto de esta descripción, que cuando se administra a un paciente cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de esta descripción que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará de acuerdo con el compuesto, el estado de enfermedad y su gravedad, la edad del paciente tratado, y similares. La cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada de rutina por los expertos en el arte tomado en cuenta su conocimiento y esta descripción.

[0091] "Inhibidor de topoisomerasa" incluye, por ejemplo, no o más de los siguientes: amsacrina, camptotecina, etopósido, fosfato de etopósido, exatecano, irinotecano, lurtotecano y tenipósido, y topotecano.

[0092] "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno o síndrome, como se usa en la presente, incluye (i) prevenir la enfermedad, trastorno o síndrome que ocurren en un ser humano, es decir, provocar síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o síndrome no para desarrollar en un animal que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno o síndrome pero que aún no experimentan o exhiben síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, causar regresión de la enfermedad, trastorno o síndrome. Como es

conocido en el arte, se pueden necesitar ajustes para la administración sistémica versus localizada, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción farmacológica y la gravedad de la condición patológica y podrán ser establecidos con la experimentación de rutina por los expertos en el arte. En otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno o síndrome, como se usa en la presente, incluye (i) inhibir la enfermedad, trastorno o síndrome, *es decir*, detener su desarrollo; y (ii) aliviar la enfermedad, trastorno o síndrome, *es decir*, causar regresión de la enfermedad, trastorno o síndrome.

[0093] "Inhibidor de VEGFR" incluye, por ejemplo, uno o varios de los siguientes: VEGF Trap, ZD6474 (vandetanib, Zactima), sorafenib, Angiozima, AZD2171 (cediranib), pazopanib, sorafenib, axitinib, SU5416 (semaxanib), PTK787 (vatalanib), AEE778, RAF 265, sunitinib (Sutent), N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[(3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, compuestos en la Tabla 7 y compuestos descritos en WO 2004/050681 y WO 2004/006846.

Formas de realización de la invención

[0094] Los siguientes párrafos presentan una cantidad de formas de realización de compuestos que se pueden usar para poner en práctica la invención. En cada ejemplo, la forma de realización incluye tanto los compuestos mencionados como los isómeros individuales y las mezclas de los isómeros. Además, en cada ejemplo, la forma de realización incluye las sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados y cualquier isómero individual o mezcla de sus isómeros.

[0095] Una forma de realización (A) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S- y -NH-; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el heterocicloalquilo comprende -O- y -NH-; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el heterocicloalquilo comprende un -O-; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[0096] En otra forma de realización (B1), la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es

tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido o tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[0097] Otra forma de realización (B2) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido o piperidinilo opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[0098] Otra forma de realización (C) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[0099] Otra forma de realización (D) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de forma de realización (D), el compuesto de la fórmula I es aquel donde R^6 es un heteroarilo no sustituido de 6 miembros; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00100] Otra forma de realización (E) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 , donde el heteroarilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, -N=, -NH- y -NR⁹-; y R^9 (cuando

R⁹ está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de forma de realización (E), el compuesto de la fórmula I es aquel donde R⁶ es un heteroarilo de 5 miembros no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00101] Otra forma de realización (F) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R⁶ es pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R⁶ es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁹; y R⁹ (cuando R⁹ está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R⁶ es pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo, cada uno de los cuales

está opcionalmente sustituido con uno o dos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I es aquel donde R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R^6 es pirazol-1-ilo no sustituido, pirazol-3-ilo no sustituido, pirazol-4-ilo no sustituido, pirazol-5-ilo no sustituido, imidazol-2-ilo no sustituido, imidazol-4-ilo no sustituido, imidazol-5-ilo no sustituido, tiazol-2-ilo no sustituido, tiazol-4-ilo no sustituido o tiazol-5-ilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I es aquel donde R^6 es imidazolilo opcionalmente sustituido con un R^9 , donde R^9 (cuando R^9 está presente) es alcoxialquilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00102] Otra forma de realización (CC) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido, tienilo no sustituido, pirrolilo no sustituido, furanilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R^6 es pirazol-1-ilo no sustituido, pirazol-3-ilo no sustituido, pirazol-4-ilo no sustituido, pirazol-5-ilo no sustituido, imidazol-2-ilo no sustituido, imidazol-4-ilo no

sustituido, imidazol-5-ilo no sustituido, tien-2-ilo no sustituido, tien-3-ilo no sustituido, pirrol-1-ilo no sustituido, pirrol-2-ilo no sustituido, pirrol-3-ilo no sustituido, furan-2-ilo no sustituido, furan-3-ilo no sustituido, tiazol-2-ilo no sustituido, tiazol-4-ilo no sustituido o tiazol-5-ilo no sustituido. En otra forma de realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R^6 es pirazol-1-ilo no sustituido, pirazol-3-ilo no sustituido, pirazol-4-ilo no sustituido, pirazol-5-ilo no sustituido, imidazol-2-ilo no sustituido, imidazol-4-ilo no sustituido, imidazol-5-ilo no sustituido, tiazol-2-ilo no sustituido, tiazol-4-ilo no sustituido o tiazol-5-ilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R^6 es pirazol-1-ilo no sustituido, pirazol-3-ilo no sustituido, pirazol-4-ilo no sustituido o pirazol-5-ilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R^6 es imidazol-2-ilo no sustituido, imidazol-4-ilo no sustituido, imidazol-5-ilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R^6 es tiazol-2-ilo no sustituido, tiazol-4-ilo no sustituido o tiazol-5-ilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00103] Otra forma de realización (G) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^4 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, R^4 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de la invención, R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00104] Otra forma de realización (H) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^4 es metilo; R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S- y -NH-; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. Otra forma de realización de forma de realización (H) es un compuesto de la fórmula I, donde R^4 es metilo; R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende un heteroátomo y el heteroátomo es -O-; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00105] Otra forma de realización (J) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00106] Otra forma de realización (K) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 , donde el heteroarilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S-, -N=, -NH- y -NR⁹-; y R^9 (cuando R^9 está presente) y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00107] Otra forma de realización (L) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización el compuesto de la fórmula I es aquel donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00108] Otra forma de realización (M) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S- y -NH-; R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) es como se define en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de forma de realización (M), el compuesto es

aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^1 es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido o tetrahidropiranilo; R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) es como se define en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00109] Otra forma de realización (N) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S- y -NH-; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) es como se define en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de forma de realización (M) el compuesto de la fórmula I es aquel donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido donde el heterocicloalquilo comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -S- y -NH-; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) es como se define en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00110] Otra forma de realización (P) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^1 es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido o tetrahidropiranilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9

(cuando R^9 está presente) es como se define en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de forma de realización (P) el compuesto de la fórmula I es aquel donde R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^1 es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido o tetrahidropiranilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) es como se define en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00111] Otra forma de realización (Q) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00112] Otra forma de realización (R) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

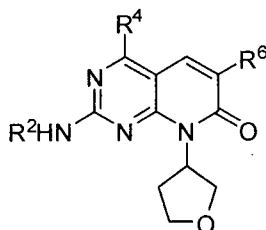
[00113] Otra forma de realización (S) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. Otra forma de realización es donde R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización de la invención R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00114] Otra forma de realización (T) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es hidrógeno; y

todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00115] Otra forma de realización (U) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 está opcionalmente sustituido con un R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) es alquilo, alcoxialquilo o alcoxicarbonilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. Otra forma de realización de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^6 está opcionalmente sustituido con un R^9 ; y R^9 (cuando R^9 está presente) es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, etoximetilo o *ter*-butoxicarbonilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00116] Otra forma de realización (V) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(a)



I(a)

donde R^2 , R^4 , R^6 y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00117] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).

[00118] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel

en el que R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).

[00119] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).

[00120] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).

[00121] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a).

[00122] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un

compuesto de la fórmula I(a). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(a). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^6 es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^6 es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

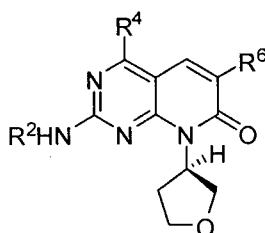
[00123] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00124] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó

3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(a). En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(a). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00125] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(a). En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(a).

[00126] Otra forma de realización (W) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(b)



I(b)

donde R^2 , R^4 , R^6 y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00127] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

[00128] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

[00129] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

[00130] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

[00131] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra forma de realización, el compuesto de la

fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b).

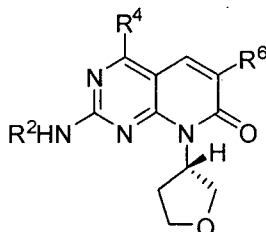
[00132] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(b). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^6 es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^6 es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00133] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00134] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(b). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(b). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00135] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(b). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(b).

[00136] Otra forma de realización (X) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(c)



I(c)

donde R^2 , R^4 , R^6 y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00137] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00138] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00139] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00140] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la

fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00141] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00142] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula

I(c) es aquel en el que R^6 es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

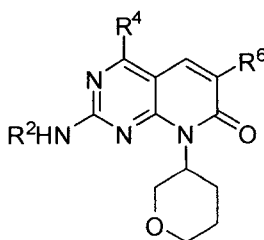
[00143] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00144] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00145] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(c).

[00146] Otra forma de realización (Y) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(d)



I(d)

donde R^2 , R^4 , R^6 y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00147] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00148] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00149] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00150] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00151] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00152] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es

pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

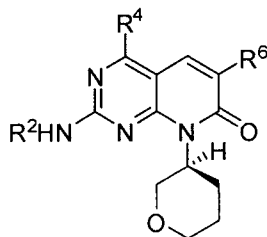
[00153] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula Id) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00154] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de

la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00155] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d).

[00156] Otra forma de realización (Z) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(e)



I(e).

donde R^2 , R^4 , R^6 y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00157] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00158] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel

en el que R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00159] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00160] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00161] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00162] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un

compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

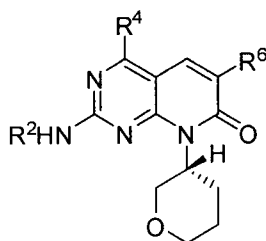
[00163] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00164] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó

3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00165] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e).

[00166] Otra forma de realización (AA) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(f)



I(f)

donde R^2 , R^4 , R^6 y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00167] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

[00168] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

[00169] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

[00170] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

[00171] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la

fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

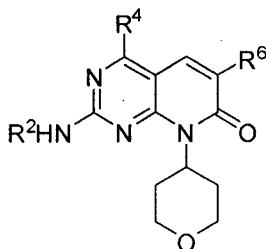
[00172] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00173] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00174] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00175] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(f).

[00176] Otra forma de realización (BB) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(g)



I(g)

donde R², R⁴, R⁶ y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00177] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00178] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R⁴ es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00179] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00180] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la

fórmula I(g) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00181] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00182] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula

I(g) es aquel en el que R⁶ es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R⁶ es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00183] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R⁶ no está sustituido; y R² y R⁴ son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00184] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00185] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es metilo o etilo; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(g).

[00186] Otra forma de realización de la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

[00187] Otro aspecto de la invención es un método de inhibición de la actividad proliferativa en una célula, que comprende la administración a una célula o una pluralidad de células de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables y además, opcionalmente como una de sus composiciones farmacéuticas.

[00188] Otra forma de realización (CC) de la invención es un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome, donde la enfermedad está asociada con actividades celulares no controladas, anormales y/o indeseadas efectuadas directa o indirectamente por PI3K α , método que comprende la administración a un ser humano que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I (tal como se define en la síntesis de la invención) o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas. Específicamente,

el compuesto es de la fórmula I (tal como se define en la síntesis de la invención).

[00189] Otra forma de realización (DD) de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

[00190] En otra forma de realización de (EE), la enfermedad es cáncer.

[00191] En otra forma de realización de forma de realización (FF), el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico (incluyendo tumores carcinoides gastrointestinales y tumores estromales gastrointestinales), glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma no Hodgkin o carcinoma de tiroides. En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal o glioblastoma. En otra forma de realización (T), el compuesto de la fórmula I está seleccionado de la Tabla 1.

[00192] Otra forma de realización (GG) de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la

administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1, opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios agentes quimioterapéuticos.

[00193] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de rapamicina, un análogo de rapamicina, un agente alquilante, un taxano, un platino, un inhibidor de EGFR y un inhibidor de ErbB2. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de rapamicina, temozolomida, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), HKI-272, pelitinib, canertinib y lapatinib. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de rapamicina, temozolomida, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, trastuzumab, erlotinib y lapatinib. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de rapamicina, paclitaxel, carboplatino y erlotinib.

[00194] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo

independiente, de un platino y un taxano. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de carboplatino, cisplatino, oxaliplatino y paclitaxel.

[00195] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos son un inhibidor de EGFR. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos son un inhibidor de EGFR. En otra forma de realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de EGFR seleccionado de lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), AEE778, HKI-272, EKB-569 y CI1033.

[00196] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos son un inhibidor de ErbB2. En otra forma de realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de ErbB2 seleccionado de lapatinib, EXB-569, HKI272, CI1033 y PKI-166.

[00197] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados de rapamicina, CCI-779, AP23573, RAD 001, TAFA 93, PI103 y SF1126. En otra forma de realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es rapamicina.

[00198] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente además como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente

aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con radiación.

[00199] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios anticuerpos.

[00200] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con cirugía.

[00201] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con una o varias terapias hormonales.

[00202] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de leucemia mielógena aguda que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables; en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica, radiación, uno o varios anticuerpos y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, el anticuerpo está seleccionado de Gemtuzumab ozogamicina (Milotarg), α IGF-1R A12 MoAb, α IGF-1R 19D12 MoAb, α IGF-1R h7C10 MoAb, α IGF-1R CP-751871 MoAb y trastuzumab. En otra

forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de Imatinib (es decir, Gleevec®), PKC412, CEP-701, daunorrubicina, doxorubicina, citarabina (ara-C), un fármaco de antraciclina tales como daunorrubicina o idarrubicina (Daunomicina, Idamicina), 6-tioguanina y un factor estimulante de colonias de granulocitos tales como Neupogen o leuquina.

[00203] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML) que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica, radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, inmunoterapia y uno o varios anticuerpos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de Imatinib (es decir, Gleevec®), PKC412, hidroxiurea (Hydrea), citosina, arabinósido de citosina, dasatinib, AMN107, VX680 (MK0457) y citarabina (ara-C); en otra forma de realización, uno o varios de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de Imatinib (es decir, Gleevec®) y dasatinib. En otra forma de realización, la inmunoterapia

está seleccionada de terapia con interferón tal como interferón- α .

[00204] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de próstata que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía (incluso criocirugía), radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, uno o varios anticuerpos y una o varias terapias hormonales. En otra forma de realización, uno o dos de los anticuerpos es α IGF-1R A12 MoAb, α IGF-1R 19D12 MoAb, α IGF-1R h7C10 MoAb, α IGF-1R CP-751871 MoAb. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de rapamicina, mitoxantrona, prednisona, docetaxel (Taxotere), doxorubicina, etopósido, vinblastina, paclitaxel y carboplatino. En otra forma de realización, uno o dos de las terapias hormonales es terapia de deprivación de andrógenos o terapia de supresión de andrógenos. En otra forma de realización, uno o dos de los tratamientos es un taxano.

[00205] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de melanoma que comprende la administración a un paciente de una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, una o varias inmunoterapias, una o varias terapias hormonales y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de un agente alquilante, un taxano, un platino y un inhibidor de Raf. En otra forma de realización, uno o dos agentes quimioterapéuticos están seleccionados de sorafenib, Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), dacarbazina, rapamicina, mesilato de imatinib (Gleevec®), sorafenib, cisplatino, carboplatino, dacarbazina (DTIC), carmustina (BCNU), vinblastina, temozolomida (Temodar), Melfalan e imiquimod (Aldara). En otra forma de realización, una o dos de las inmunoterapias están seleccionadas de ipilimumab, interferón-alfa y/o interleuquina-2. En otra forma de realización, una o dos de las terapias hormonales es tamoxifeno.

[00206] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de colon o cáncer rectal que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus

sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios anticuerpos y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, te cirugía está seleccionado de excisión local, electrofulguración, resección segmental del colon, polipsectomía, resección transanal local, resección anterior inferior, resección abdominoperineal y exenteración pélvica. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, capecitabina (Xeloda), irinotecano (Camptosar), FOLFOX (ácido folínico, 5-FU, oxaliplatino) y leucovorina. En otra forma de realización, uno o dos de los anticuerpos está seleccionado de cetuximab (Erbix) y bevacizumab (Avastin).

[00207] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de páncreas que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto

seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), 5-fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, un taxano (incluyendo paclitaxel y docetaxel), topotecano, irinotecano, capecitabina, estreptozocina, erlotinib (Tarceva), cetuximab, leucovorina y capecitabina (Xeloda).

[00208] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de mama que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, una o varias terapias hormonales y uno o varios anticuerpos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de lapatinib (Tykerb®), Paclitaxel (Taxol®), docetaxel, capecitabina, ciclofosfamida (Cytosan), CMF (ciclofosfamida, fluorouracilo y metotrexato), metotrexato, fluorouracilo, doxorubicina, epirubicina, gemcitabina, carboplatino (Paraplatin),

cisplatino (Platinol), vinorelbina (Navelbine), capecitabina (Xeloda), doxorubicina liposomal pegilada (Doxil), paclitaxel unido a albúmina (Abraxane), AC (adriamicina y ciclofosfamida), adriamiclina y pamidronato o ácido zoledrónico (para tratar debilidad ósea). En otra forma de realización, una o dos de las terapias hormonales están seleccionadas de tamoxifeno, toremifeno (Fareston), fulvestrant (Faslodex), acetato de megestrol (Megace), ablación ovárica, raloxifeno, análogos de una hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (incluyendo goserelina y leuprolida), acetato de megestrol (Megace) y uno o dos inhibidores de la aromatasa; en otra forma de realización, uno o dos de los inhibidores de la aromatasa están seleccionados de letrozol (Femara), anastrozol (Arimidex) y exemestano (Aromasin). En otra forma de realización, uno o varios de los anticuerpos están seleccionados de α IGF-1R A12 MoAb, α IGF-1R 19D12 MoAb, α IGF-1R h7C10 MoAb, α IGF-1R CP-751871 MoAb, bevacizumab (Avastin) y trastuzumab.

[00209] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de mama que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y Tabla 2 y Tabla 3 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos

seleccionados de uno o varios agentes quimioterapéuticos y uno o varios anticuerpos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados de rapamicina, lapatinib y erlotinib. En otra forma de realización, uno de los anticuerpos es trastuzumab.

[00210] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios anticuerpos y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, Zactima (ZD6474), Paclitaxel, Docetaxel (Taxotere®), gemcitabina (Gemzar®), vinorelbina, irinotecano, etopósido, vinblastina, erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa) y pemetrexed. En otra forma de realización, uno de los anticuerpos es bevacizumab. En otra forma de realización, el agente quimioterapéutico está seleccionado de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel (Taxotere®) y erlotinib (Tarceva®).

[00211] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de pulmón de células

pequeñas que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados de un platino (tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), gefitinib, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, etopósido, fosfamida, ifosfamida, ciclofosfamida, ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina (CAV), doxorubicina, vincristina, gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina, topotecano, irinotecano, metotrexato y docetaxel.

[00212] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer papilar o anaplásico de tiroides que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador,

excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, terapia con yodo radiactivo, una o varias terapias hormonales y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de píldoras hormonales tiroideas, doxorrubicina y un platino. En otra forma de realización, una de las terapias hormonales es ablación con radioyodo.

[00213] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de endometrio que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, una o varias terapias hormonales y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, una o dos de las terapias hormonales están seleccionadas de acetato de megestrol, tamoxifeno y una progestina que incluyen acetato de medroxiprogesterona (Provera) y acetato de megestrol (Megace). En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; en otro ejemplo, cisplatino), un taxano (incluyendo paclitaxel), doxorrubicina

(adriamicina), ciclofosfamida, fluorouracilo (5-FU), metotrexato y vinblastina.

[00214] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de ovario que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y Tabla 2 y Tabla 3 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios anticuerpos y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno de los anticuerpos está seleccionado de bevacizumab. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), un taxano (incluyendo paclitaxel y docetaxel), topotecano, una antraciclina (incluyendo doxorubicina y doxorubicina liposomal), gemcitabina, ciclofosfamida, vinorelbina (Navelbina), hexametilmelamina, ifosfamida, etopósido, bleomicina, vinblastina, ifosfamida, vincristina y ciclofosfamida. En otra forma de realización, uno o varios de los tratamientos están seleccionados de uno o dos agentes quimioterapéuticos donde los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de un platino y un taxano.

[00215] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de glioblastoma que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, uno o varios agentes antiapopléjicos y uno o varios agentes para reducir la hinchazón. En otra forma de realización, el tratamiento por radiación está seleccionado de radiación de haces externos, radioterapia intersticial y radiocirugía estereotáctica. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de carmustina (BCNU), erlotinib (Tarceva), bevacizumab, gefitinib (Iressa), rapamicina, temozolomida, cisplatino, BCNU, lomustina, procarbazona y vincristina. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes antiapopléjicos está seleccionado de difenilhidantoína (Dilantin). En otra forma de realización, uno o dos de los agentes para reducir hinchazón está seleccionado de dexametasona (Decadrón). En otra forma de realización, uno de los tratamientos es uno o dos agentes quimioterapéuticos; en otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de erlotinib y temozolomida.

[00216] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer cervical que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, la cirugía está seleccionada de criocirugía, cirugía láser, escisión electroquirúrgica de asa, conización, histerectomía simple y histerectomía radical y disección nodal linfática pélvica. En otra forma de realización, la radiación está seleccionada de radioterapia de haces externos y braquiterapia. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados de un compuesto de platino (tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), paclitaxel, topotecano, ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina y fluorouracilo.

[00217] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de tumor carcinoide gastrointestinal que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente

aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, inmunoterapia y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, la cirugía está seleccionada de escisión y electrofulguración. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionada de ciproheptadina, SOM230, octreotida y lanreotida. En otra forma de realización, la inmunoterapia es un interferón.

[00218] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de tumor estromal gastrointestinal que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de mesilato de imatinib (Gleevec), sunitinib (Sutent) y nilotinib (AMN107).

[00219] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, ablación con radiofrecuencia, ablación con etanol, criocirugía, embolización arterial hepática, quimioembolización, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, la cirugía está seleccionada de resección y trasplante. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de sorafenib, 5-fluorouracilo y cisplatino.

[00220] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de linfoma no Hodgkin que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o

diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, terapia con interferón, uno o varios anticuerpos y trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), clorambucilo, fludarabina y etopósido. En otra forma de realización, el anticuerpo está seleccionado de rituximab, ibritumomab tiuxetano, tositumomab y alemtuzumab; en otra forma de realización, el anticuerpo es rituximab.

[00221] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g)) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con radiación y cirugía.

[00222] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o

una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con radiación y uno o dos agentes quimioterapéuticos.

Compuestos representativos

[00223] Los compuestos representativos de la fórmula I están representados más abajo. Los ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan en alcance de la invención de modo alguno. Los compuestos de la invención se denominan de acuerdo con la aplicación sistemática de las reglas de la nomenclatura acordadas según la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) y el Chemical Abstracts Service (CAS). Los nombres se generaron usando ACD/Labs de software 8.00 release, versión del producto 8.08. Cada uno de los compuestos mencionados en la Tabla 1 se puede preparar como un isómero individual (de ser aplicable), así como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Tabla 1

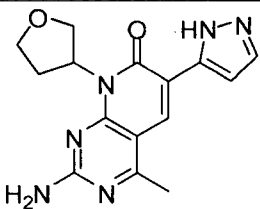
Ejempl o	Estructura	Nombre
1		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
2		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
3		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
4		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
5		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
6		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
7		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
8		2-amino-4-metil-8- (tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3- tiazol-2-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
9		2-amino-4-metil-8-[(3S)- tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3- tiazol-2-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
10		2-amino-4-metil-8-[(3R)- tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3- tiazol-2-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
11		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H- piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
12		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H- piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
13		2-amino-4-metil-8-[(3S)- tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3- tiazol-2-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
14		2-amino-4-metil-8-[(3R)- tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3- tiazol-2-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
15		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H- imidazol-2-il}-4-metil-8- (tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
16		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4- metil-8-(tetrahidrofuran-3- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
17		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H- imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3S)- tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
18		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4- metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3- il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
19		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H- imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3R)- tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona

Tabla 1

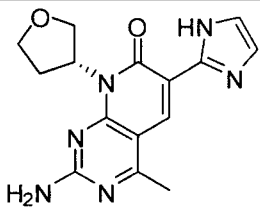
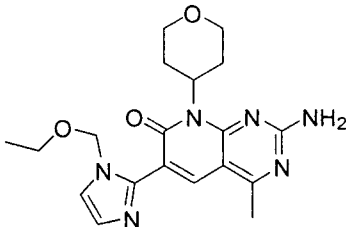
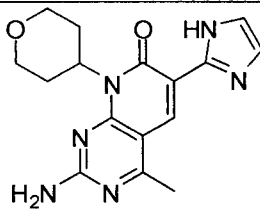
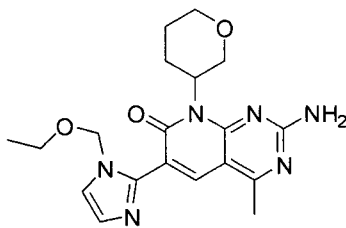
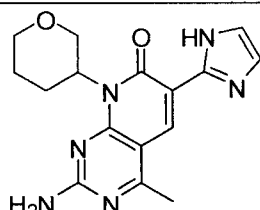
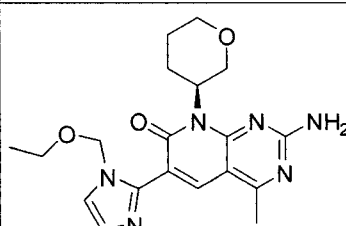
Ejempl o	Estructura	Nombre
20		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
21		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
22		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
23		2-Amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
24		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
25		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

Tabla 1

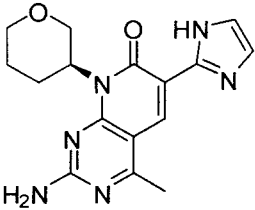
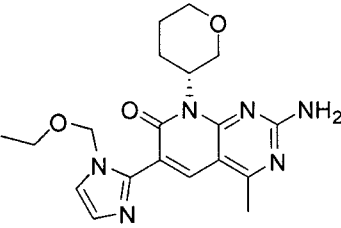
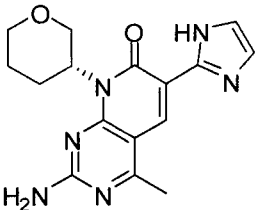
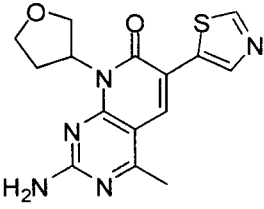
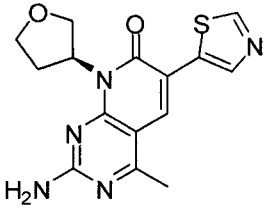
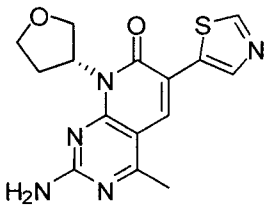
Ejempl o	Estructura	Nombre
26		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
27		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
28		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
29		2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
30		2-amino-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
31		2-amino-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
32		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H- piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
33		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H- piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
34		2-amino-4-metil-8-[(3S)- tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3- tiazol-5-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
35		2-amino-4-metil-8-[(3R)- tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3- tiazol-5-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona

Administración general

[00224] En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprende un inhibidor de f PI3K de acuerdo con la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización determinadas, la administración es por vía oral. La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por cualquiera de los modos aceptados de

administración o agentes para cumplir utilidades similares. En consecuencia, la administración puede ser, por ejemplo, oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal, o rectal, en formas de dosificación en forma sólida, semisólida, polvo liofilizado o líquido, tal como por ejemplo, comprimidos, supositorios, pastillas, cápsulas de gelatina elástica blanca y dura, polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, con preferencia en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración simple de dosis exactas.

[00225] Las composiciones incluirán un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de esta descripción como agente activo, y, además, puede incluir portadores y adyuvantes, etc.

[00226] Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, saborizantes, perfumantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar con varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También se puede desear incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir por el uso de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[00227] Si se desea, una composición farmacéutica de los compuestos de esta descripción también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH, antioxidantes, y similares, tales como, por ejemplo,

ácido cítrico, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

[00228] La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para administración oral, formulaciones en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas) y biodisponibilidad de la sustancia fármaco. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran baja biodisponibilidad sobre la base del principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar por incremento del área de superficie, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente estadounidense N.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de tamaño de 10 a 1.000 nm en el que el material activo se soporta en una matriz de macromoléculas entrecruzadas. La patente estadounidense N.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en que la sustancia fármaco se pulveriza a nanopartículas (tamaño de partículas promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de matriz y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe biodisponibilidad muy marcada.

[00229] Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles y fisiológicamente aceptables y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etano, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), sus mezclas

adecuadas, aceites vegetales (tales como, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de una cubierta tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y por el uso de tensioactivos.

[00230] Una vía de administración específica es la oral, mediante un régimen de dosis diario conveniente que se puede ajustar de acuerdo con la gravedad del estado de enfermedad tratado.

[00231] Las formas de dosis sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas de dosis sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o portador) inerte, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) rellenos o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, (b) aglutinantes tales como, por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y goma de acacia, (c) humectantes como por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o mandioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) agentes retardadores de solución como por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de absorción como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes como por ejemplo, caolín y bentonita, e (i) lubricantes como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio,

polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosis también puede comprender agentes amortiguadores.

[00232] Las formas de dosis sólidas descritas anteriormente se pueden preparar con cubiertas y cáscaras tales como cubiertas entéricas y otras cubiertas bien conocidas en la técnica. Estas pueden comprender agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que solo liberen el compuesto o compuestos activos en una parte determinada del aparato intestinal en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar son sustancias y ceras poliméricas. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, según corresponda con uno o más excipientes mencionados anteriormente.

[00233] Las formas de dosis líquidas para administración oral y parenteral incluyen, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de dosis se preparan, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc., un compuesto(s) de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceites de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo), glicerol, alcohol

tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitanos; o mezcla de estas sustancias, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión.

[00234] Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isotearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

[00235] Las composiciones para administración rectal o vaginal son por ejemplo, supositorios que se pueden preparar por la mezcla de los compuestos de la presente invención con por ejemplo excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura corporal y en consecuencia se funden en una cavidad adecuada y liberan allí el componente activo.

[00236] Las formas de dosis para administración tópica de un compuesto de esta invención incluye ungüentos, polvos, spray e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y/o cualquiera de los conservantes, amortiguadores o propelentes, según sea necesario. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones oculares también están contempladas en el alcance de esta invención.

[00237] Los gases comprimidos se pueden usar para dispersar un compuesto de esta invención en forma de

aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

[00238] Generalmente, de acuerdo con el modo de administración deseado, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de un compuesto(s) de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 99% a 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición estará entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de un compuesto(s) de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con el resto de excipientes farmacéuticos adecuados.

[00239] Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosis son conocidas, o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición que se administra, en cualquier caso, contendrá una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de un estado de enfermedad de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

[00240] Los compuestos de la invención, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva que variará de acuerdo con una variedad de factores que incluye la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, la gravedad de los estados de enfermedad

particulares, y la terapia que experimenta el huésped. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente a niveles de dosis en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, un ejemplos es una dosis en el rango de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal por día. La dosis específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de numerosos factores que incluyen las necesidades del paciente, la gravedad de la enfermedad tratada, y la actividad farmacológica del compuesto usado. La determinación de las dosis óptimas para un paciente particular es bien conocida para los expertos en la técnica.

[00241] Si se formula en forma de dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito anteriormente y otros agentes farmacéuticamente activos dentro de su rango de dosis aprobado. Los compuestos de la presente invención en forma alternativa se pueden usar secuencialmente con agentes farmacéuticamente aceptables conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

UTILIDAD

[00242] Los compuestos de esta invención se han analizado usando el ensayo descrito en el Ejemplo biológico 1 para determinar la actividad inhibidora de PI3K. Los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar enfermedades, e particular cáncer en el que la actividad de PI3K contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, el cáncer en el que la actividad de PI3K contribuye a su patología y/o sintomatología incluye cáncer de mamas,

cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer pancreático, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), o carcinoma de tiroides.

[00243] Los ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad de PI3K y su inhibición por los compuestos son conocidos en la técnica. Para mayores detalles de un ensayo *in vitro* para medir la actividad de PI3K ver Ejemplos biológicos, Ejemplo 1 *infra*. Siguiendo los ejemplos descriptos en la presente, así como los descriptos en la técnica, los expertos en la técnica pueden determinar la actividad inhibidora de un compuesto de esta invención.

[00244] Los ensayos para medir la eficacia *in vitro* en el tratamiento del cáncer son conocidos en la técnica. Para mayores detalles de ensayos basados en células ver Ejemplos biológicos, Ejemplo 2, 3, y 4 *infra*. Siguiendo los ejemplos descriptos en la presente, así como los descriptos en la técnica, los expertos en la técnica pueden determinar la actividad basada en célula de un compuesto de la invención.

[00245] Los modelos *in vivo* adecuados para el cáncer son conocidos para los expertos en la técnica. Para mayores detalles de modelos *in vivo* para adenocarcinoma de próstata, glioblastoma, carcinoma de pulmón y adenocarcinoma de mamas, ver Ejemplos biológicos 5, 6, 7, 8, 9 y 10, *infra* y se pueden usar para determinar la actividad basada en células de los compuestos de la invención.

Síntesis general

[00246] Los compuestos de esta invención se pueden obtener por los procedimientos de síntesis que se describen a continuación. Los materiales de partida y reactivos usados para preparar estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o se preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents para Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos métodos por los que se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden realizar diversas modificaciones a éstos esquemas y serán sugeridas por los expertos en la técnica con referencia a esta descripción. Los material de partida y los intermediarios de la reacción se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, que incluye pero sin limitación filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos de espectros.

[00247] A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descriptas en la presente ocurren a presión atmosféricas y en un rango de temperatura de

aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más específicamente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y más específicamente a aproximadamente temperatura ambiente (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C. A menos que indique de otro modo (como en el caso de una hidrogenación), todas las reacciones se realizan bajo una atmósfera de nitrógeno.

[00248] Los profármacos se pueden preparar por técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Estas técnicas generalmente modifican grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales por manipulación de rutina o *in vivo*. Las amidas y los ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Una descripción completa de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan en la presente por referencia para todos los propósitos.

[00249] Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, puede tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura. Los compuestos de la fórmula I que se pueden preparar mediante la síntesis descrita en la presente pueden existir como estereoisómeros simples, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Todos estos estereoisómeros simples, racematos y sus mezclas, y los isómeros geométricos se consideran

dentro del alcance de esta invención. Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando está presente una cetona o aldehído, la molécula puede existir en la forma enólica; cuando una amida está presente, la molécula puede existir como ácido imídico; y cuando está presente una enamina, la molécula puede existir como una imina. Todos estos tautómeros están dentro del alcance de la invención. En particular, imidazol-5-ilo y pirazol-5-ilo también pueden existir en sus respectivas formas tautoméricas imidazol-4-ilo y pirazol-3-ilo. Independientemente de que estructura o terminología se use, cada tautómero está incluido dentro del alcance de la invención.

[00250] La presente invención también incluye derivados de N-óxidos y derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, cuando los compuestos de la fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno se puede convertir a un N-óxido por métodos bien conocidos en la técnica. Cuando los compuestos de la fórmula I contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene un átomo de nitrógeno, estos grupos pueden estar protegidos con un "grupo protector" o "grupo que protege". Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados se puede hallar en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Los derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

[00251] Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros de las mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos

en la técnica. Por ejemplo, los isómeros (R) y (S) óptimamente activos se pueden preparar usando sintones de síntesis quirál o reactivos quirales o resueltos usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (R- y S-isómeros) se pueden resolver por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por: formación de sales o complejos diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; por medio de la formación de derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido por la separación de enantiómeros modificados o no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquida en un ambiente quirál, por ejemplo en un soporte quirál, tal como sílice con un ligando quirál unido o en presencia de un solvente quirál. Se apreciará que cuando un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se puede requerir una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, el enantiómero específico se puede sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o solventes óptimamente activos o por la conversión de enantiómero al otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero particular, el mayor componente enantiómero se puede enriquecer adicionalmente (con pérdida concomitante de rendimiento) por recrystalización.

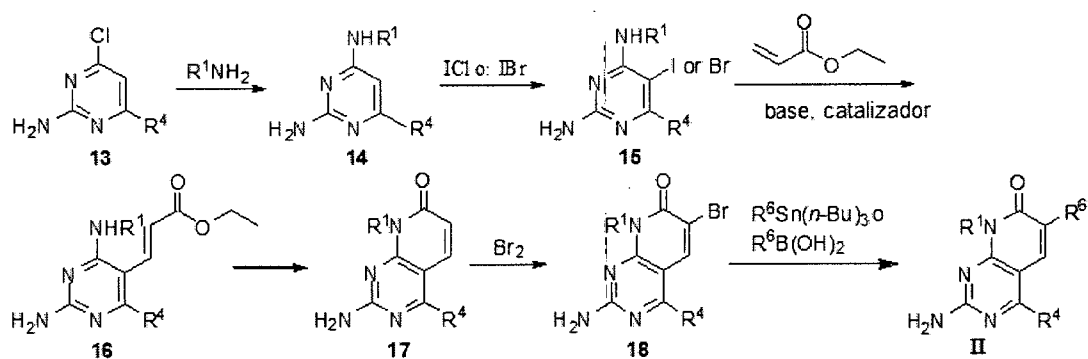
[00252] Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se

consideran equivalentes a las formas no solvatadas de la presente invención.

[00253] Las reacciones químicas para la preparación de los compuestos de esta invención son conocidas por los expertos en la técnica. En efecto, existe más de un proceso para preparar los compuestos de la invención. Para ejemplos específicos, ver M. Barvian et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616; S. N. VanderWei et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2371-2387; P. L. Toogood et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2388-2406; J. Kaspavec et al. Tetrahedron Letters 2003, 44, 4567-4570; y las referencias allí citadas. Ver también publicación pre-grant U.S. US2004/0009993 A1 (M. Angiolini et al.), que se incorpora en la presente por referencia y las referencias allí citadas. Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan la invención. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia.

[00254] Un compuesto de la fórmula II, donde R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que comprende un heteroátomo y el heteroátomo es -O-, R^2 es hidrógeno, R^4 es metilo o etilo y R^6 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^9 (tal como se define en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I) se puede preparar de acuerdo con el esquema 1.

Esquema 1



[00255] Un intermediario de la fórmula **14** se prepara haciendo reaccionar intermediario de la fórmula **13** asequible en comercios con una amina primaria R^1NH_2 asequible en comercios (como la amina libre o una de sus sales, tal como una sal HCl) en solventes tales como agua y como una mezcla de agua/etanol, en presencia de una base como TEA y calentando la reacción. El intermediario **14** se trata luego con monoclóruo de yodo o monobromuro de yodo en un solvente como metanol a aproximadamente $0^\circ C$ y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente la noche o menos, lo necesario para que se completada la reacción para formar **15**. Después de completar, el residuo se puede triturar con acetona. De modo alternativo, después de completar, la mezcla de reacción se puede verter en tiosulfato de sodio 0,2 N para neutralizar el exceso de yodo.

[00256] El intermediario **15** se hace reaccionar luego en un solvente, tales como DMA o DMF, con acrilato de etilo en presencia de una base, tal como trietilamina y en presencia de un catalizador como $Pd(OAc)_2$ en presencia de (+)BINAP o un catalizador como $(Pd(PPh_3)_4)$. La reacción se calienta hasta aproximadamente $95-100^\circ C$ y se deja reaccionar durante aproximadamente la noche o menos, lo necesario para

que la reacción se complete para formar **16**. **16** luego se purifica opcionalmente por cromatografía en columna.

[00257] Se prepara **17** por tratamiento de **16** con DBU opcionalmente en presencia de una base como DIEA a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se calienta a reflujo o aproximadamente 170 °C y se deja proceder hasta completar, durante aproximadamente 5-15 h. Tras evaporar el solvente, el residuo se tritura con acetona y se recoge por filtración para obtener **17**. De modo alternativo, la reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y luego se purifica directamente por cromatografía en columna.

[00258] El **18** se prepara haciendo reaccionar **17** con un agente de bromación como Br₂ en un solvente como DCM a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agita durante aproximadamente cuatro horas hasta la noche. El producto resultante se filtra y luego se suspende en un solvente como DCM y se trata con una base como trietilamina. Las capas orgánicas se lavan con agua y se secan sobre un agente de secado como Na₂SO₄ para obtener **18**. De modo alternativo, después de completar, la mezcla de reacción se concentra parcialmente y se añade acetona, seguido de concentración y precipitación en un solvente como acetato de etilo que luego se puede recoger por filtración para obtener **18**.

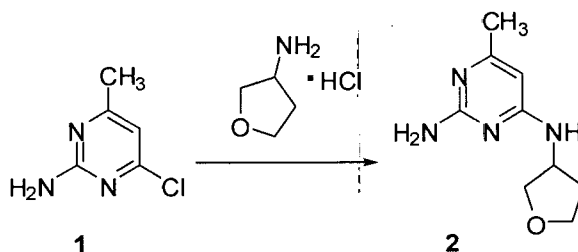
[00259] Se puede realizar un acoplamiento de Suzuki en **18** usando un ácido borónico (o éster) de la fórmula R⁶B(OH)₂ en un solvente como una mezcla de DME-H₂O o como una mezcla de dioxano-H₂O, en presencia de un catalizador como Pd(dpppf)₂ y en presencia de una base como trietilamina. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo o a aproximadamente 95-100 °C durante aproximadamente 4 h.

Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide con agua y acetato de etilo. Después de separar, la capa orgánica se seca sobre un agente de secado como Na_2SO_4 para obtener un compuesto de la fórmula **II**.

[00260] De modo alternativo, se puede llevar a cabo un acoplamiento de Stille en **18** (ya sea como la base libre o como una sal como una sal de HBr) usando un reactivo de estaño de la fórmula $\text{R}^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$, en un solvente como tolueno, en presencia de un catalizador como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y opcionalmente en presencia de una base como trietilamina de base de Hunig. La reacción se calienta a aproximadamente $80\text{--}110^\circ\text{C}$ durante aproximadamente cuatro horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puede purificar por cromatografía en columna para obtener un compuesto de la fórmula **II**. De modo alternativo, después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade KF al 40% en alúmina. La mezcla se filtra luego a través de Celite para eliminar la alúmina y el Celite luego se lava con un solvente como acetato de etilo. El filtrado resultante se puede lavar luego con KF acuoso 1 M y salmuera. Las capas orgánicas se secan sobre un agente de secado como MgSO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El residuo luego se puede triturar con cloruro de metileno y hexano para obtener un compuesto de la fórmula **II**.

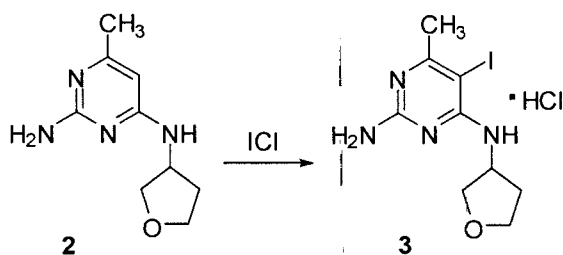
Ejemplos de síntesis**Intermediario 6(a)**

Bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona

Etapas 1

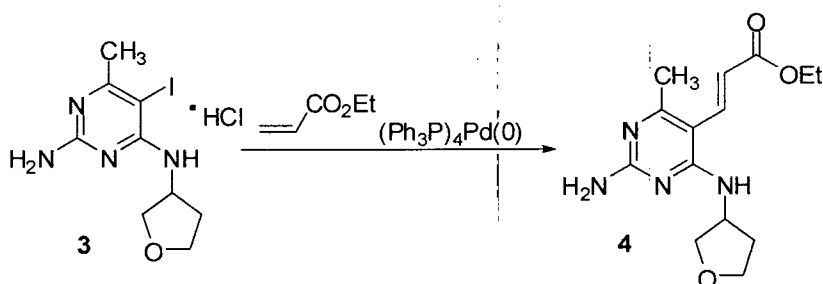
[00261] A una solución de 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (8,10 g, 56,63 mmol, Aldrich) y clorhidrato de *R,S*-tetrahidrofuran-3-ilamina (7,0 g, 56,64 mmol, Small Molecules), se añadieron H₂O (70 mL), EtOH (30 mL) y trietilamina (28,0 mL, 198,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo moderado durante 120 h. El control de la reacción por LC/MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Las sustancias orgánicas volátiles se eliminaron a presión reducida y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se redujo hasta aproximadamente la mitad del volumen y se secó en un liofilizador durante la noche para obtener un rendimiento cuantitativo de 6-metil-*N*⁴-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina. ¹H RMN (400 MHz, CH₃OD); δ 5,93 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (m, 1H); MS (EI) para C₉H₁₄N₄O: 195,1 [MH]⁺.

Etapa 2



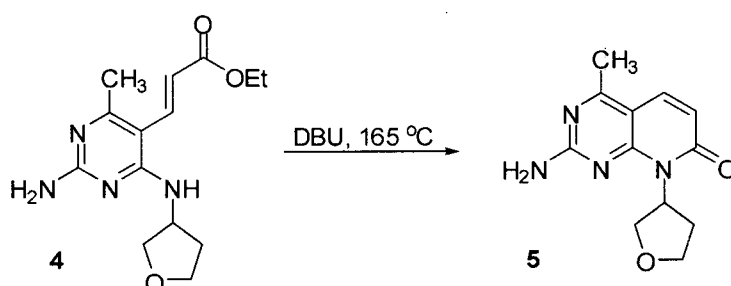
[00262] A la solución de 6-metil-*N*⁴-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina (10,90 g, 56,18 mmol) en metanol (150 mL), que se enfrió en un baño de hielo y agua, se añadió ICl (solución 1,0 M de diclorometano, 85 mL, 84,27 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se controló con LC/MS. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en tiosulfato de sodio 0,2 N y se agitó durante 20 minutos para neutralizar el exceso de yodo. A ello se añadió solución acuosa sat. de NaHCO₃ para neutralizar HI generado de la reacción. La reacción se extrajo en diclorometano (50mL x 6) y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el solvente en un evaporador rotativo, se purificó por cromatografía en columna (30% de acetato de etilo/hexano al 100% de acetato de etilo) para obtener 2,53 g sólidos (14,0% de rendimiento) de 5-yodo-6-metil-*N*⁴-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina en forma de un polvo marrón. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4,73 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,06 (m, 1H). MS (EI) para C₉H₁₃IN₄O:321,0 [MH]⁺.

Etapa 3



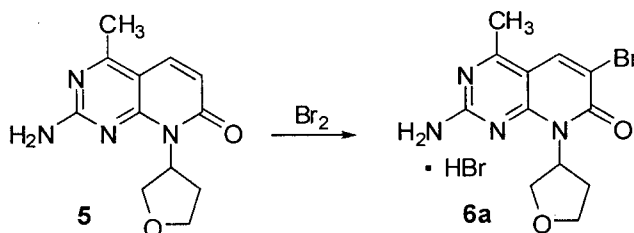
[00263] A una mezcla de *N*^d-etil-5-yodo-6-metilpirimidin-2,4-diamina (1,80 g, 5,62 mmol), acrilato de etilo (1,84 mL, 16,86 mmol), trietilamina (2,40 mL, 16,86 mmol) en DMF (30 mL), que se prepurgó con nitrógeno durante 5 minutos, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 650 mg, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante la noche. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo en acetato de etilo (5 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta sequedad en un evaporador rotativo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna (50% de acetato de etilo/hexano al 100% de acetato de etilo) para dar un polvo amarillo (1,45 g, 88% de rendimiento) de 3-(2-amino-4-metil-6-(tetrahydrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)acrilato de (*E*)-etilo en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67(d, $J=15,9\text{Hz}$, 2H), 6,05(d, $J=15,9\text{Hz}$, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,68(m, 1H), 4,27(t, 3H), 3,97(m, 2H), 3,83(m, 1H), 3,68(m, 1H), 2,33(s, 3H), 1,84(m, 1H), 1,64(m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: 293,1 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 4



[00264] Un recipiente de base redonda se cargó con 3-(2-amino-4-metil-6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)acrilato de (*E*)-etilo (1,45 g, 4,96 mmol) y 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 3,0 mL, 19,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna (100% de acetato de etilo al 5% de MeOH/acetato de etilo) para obtener 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido marrón (623,0 mg, 51%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); δ 7,68 (d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 6,38 (d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,36 (q, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,15 (m, 1H) (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 247,1 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 5



[00265] A una solución de 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (125 mg, 0,508 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió bromo (52 μL , 1,02 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se controló por LC-MS

y TLC. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen original y se añadió acetona. La mezcla se concentró y se añadió acetato de etilo. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en forma de un polvo amarillento, 185,0 mg (89% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8,40 (s, 1H), 7,45 (br., 2H), 6,20 (m, 1H), 4,20 (q, 1H), 3,85 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,08 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 324,1 $[\text{M}]^+$, 326,1 $[(\text{M}+2\text{H})]^+$.

[00266] Intermediario 6(b): De modo similar, se preparó bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando el clorhidrato de *R,S*-tetrahydrofuran-3-ilamina usando en la preparación del intermediario 6(a) con clorhidrato de *R*-tetrahydrofuran-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,22-6,10 (m, 1H), 6,01 (br s, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 325, 327 $[\text{MH}]^+$ (patrón de isótopo de Br). Pureza de HPLC analítica 83%.

[00267] Intermediario 6(c): De modo similar, se preparó bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando el clorhidrato de *R,S*-tetrahydrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con clorhidrato de *S*-tetrahydrofuran-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,21-6,10 (m, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,91-3,79 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H); MS (EI)

para $C_{12}H_{13}BrN_4O_2$: 325, 327 $[MH]^+$ (patrón de isótopo de Br). Pureza de HPLC analítica 90%.

[00268] Intermediario 6(d): De modo similar, se preparó bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando clorhidrato de R,S-tetrahydrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con tetrahydro-2H-piran-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 5,71-5,55 (m, 1H), 5,15 (br s, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,46 (dd, 2H); MS (EI) para $C_{13}H_{15}BrN_4O_2$: 339, 341 $[MH]^+$ (patrón de isótopo de Br). Pureza de HPLC analítica de 92%.

[00269] Intermediario 6(e): De modo similar, se preparó bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando clorhidrato de R,S-tetrahydrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con R,S-tetrahydro-2H-piran-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO); δ 8,41 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 5,53 (bs, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (m, 1), 3,39 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,69 (m, 3H); MS (EI) para $C_{13}H_{15}BrN_4O_2$: 338,9 (M+), 340,9 (M+2).

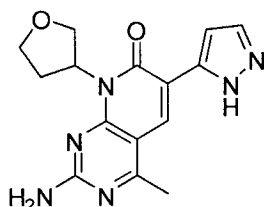
[00270] Intermediario 6(f): Se puede preparar (S)-2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando el procedimiento descrito para el Intermediario 6(a) reemplazando clorhidrato de R,S-tetrahydrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con clorhidrato de (S)-tetrahydrofuran-3-ilamina.

[00271] Intermediario 6(g): Se puede preparar (R)-2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando el procedimiento descrito para el Intermediario 6(a) reemplazando

clorhidrato de R,S-tetrahidrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con clorhidrato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilamina.

Ejemplo 1

2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



[00272] Una mezcla de bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (100 mg, 0,247 mmol) preparada tal como se describió para el Intermediario 6(a), ácido 1H-pirazol-5-ilborónico (41,4 mg, 0,371 mmol), Pd(dpppf)₂ (20,1 mg, 0,0247 mmol), TEA (100 mg, 0,99 mmol), dioxano (0,8mL) y agua (0,2 mL) se calentó hasta 95 °C durante 3 horas (controlado por LC/MS). Enfriando hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. Después de separar, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄. El producto 2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (27,7 g, 36%) se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,0 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (bd, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,35~4,20 (m, 1H), 4,05~3,75 (m, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,48~2,40 (m, 1H), 2,13~2,0 (m, 1H). MS (EI) para C₁₅H₁₆N₆O₂: 313,2 (M+1⁺).

[00273] Los compuestos en los Ejemplos 2, 3, 4 y 5 se prepararon usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 reemplazando el Intermediario 6(a) usado en el Ejemplo 1 con el Intermediario 6(c), el Intermediario 6(b),

el Intermediario 6(d) y el Intermediario 6(e), respectivamente.

[00274] Ejemplo 2: 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 6,40 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 6,30~6,20 (m, 1H), 6,48~6,38 (m, 1H), 5,46 (bs, 2H), 4,44~4,00 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,55~2,46 (m, 1H), 2,23~2,13 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$: 313,2 ($\text{M}+1^+$).

[00275] Ejemplo 3: 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,39 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,48~6,38 (m, 1H), 4,44~4,40 (m, 1H), 4,19~3,97 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,59~2,50 (m, 1H), 2,23~2,15 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$: 313,2 ($\text{M}+1^+$).

[00276] Ejemplo 4: 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,0 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H), 7,7~7,2 (m, 3H), 6,95 (bs, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,2~4,00 (m, 2H), 3,1~2,8 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,50~1,40 (m, 2H), 1,0~0,8 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$: 327,2 ($\text{M}+1^+$).

[00277] Ejemplo 5: 2-Amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,0 (bs, 1H), 8,34 (bs, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,32 (bs, 1H), 7,21 (bs, 1H), 6,91 (bs, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,70~1,60 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$: 327,2 ($\text{M}+1^+$).

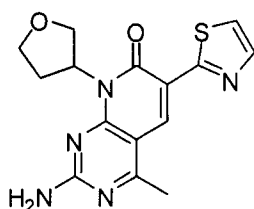
[00278] Ejemplos 6: Se puede preparar 2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 1

reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 1 con el Intermediario 6(f).

[00279] Ejemplo 7: La 2-amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona se puede preparar usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 1 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 1 con el Intermediario 6(g).

Ejemplo 8

2-Amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona



[00280] A una solución de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (60 mg, 0,185 mmol) preparada usando los procedimientos descritos para el Intermediario 6(a), en tolueno (5 mL) y tributilstanniltiazol (139 mg, 0,370 mmol) se añadió Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 10% en moles). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió KF al 40% en alúmina. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la alúmina se eliminó por filtración en Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se lavó consecutivamente con KF acuoso 1 M y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con cloruro de metileno y hexano para dar 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (58 mg, 85% puro), que se purificó

por cromatografía flash en columna para dar el producto en forma de un sólido amarillo (24 mg, 40% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, MeOD); δ 8,97 (s, 1H), 7,92 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 7,61 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,43 (q, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,22 (m, 1H); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8,84 (s, 1H), 7,95 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 7,74 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,30 (qr, 1H), 4,00 (qn, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,10 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,1 $[\text{MH}]^+$. Pureza de HPLC analítica > 96%.

[00281] Ejemplo 9: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (5,9 mg, 4,9% de rendimiento) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con el Intermediario 6(c). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3); δ 8,7 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,46 (q, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,24 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,1 (MH^+).

[00282] Ejemplo 10: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,0 mg 0,8%) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con el Intermediario 6(b). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,44 (q, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,1 (MH^+).

[00283] Ejemplo 11: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el

Ejemplo 8 con el Intermediario 6(d). MS (EI) para $C_{16}H_{17}N_5O_2S$: 344,2 (MH^+).

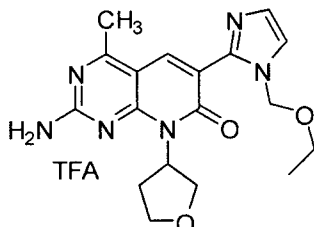
[00284] **Ejemplo 12:** Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (8,2 mg, 9%) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con y Intermediario 6(e). ^1H RMN (400 MHz, DMSO); δ 8,82 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 5,65 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,75 (m, 3H). MS (EI) para $C_{16}H_{17}N_5O_2S$: 344,2 (MH^+).

[00285] **Ejemplo 13:** Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con el Intermediario 6(f), que se puede preparar tal como se describió con anterioridad.

[00286] **Ejemplo 14:** Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con el Intermediario 6(g), que se puede preparar tal como se describió con anterioridad.

Ejemplo 15

Sal trifluoroacetato de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



[00287] Una mezcla de sal bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (150 mg, 0,369 mmol) preparada usando procedimientos tal como se describieron para el Intermediario 6(a), trietilamina (0,052 mL, 0,373 mmol) y 1-etoximetil-2-tributilstannil-1H-imidazol (85% puro; 720 mg, 1,47 mmol) preparado como describieron Xie, L. *et al.*, documento US 2003220348), en tolueno (5 mL) se salpicó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (854 mg, 0,738 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó secuencialmente por cromatografía flash en columna (SiO_2 ~60 mL) (usando EtOAc hasta 50% de MeOH en EtOAc con 1% de trietilamina como eluyente). El material de las fracciones más puras luego se purificó por HPLC preparativa usando ácido trifluoroacético como el buffer eluyente para obtener sal trifluoroacetato de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (40,5 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,85-7,70 (br d, 2H), 6,26-6,16 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,21 (q, 1H), 3,98-3,86 (m, 3H), 3,51

(q, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,09 (t, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{22}N_6O_3$: 371 [MH]⁺. Pureza de HPLC analítica > 93%.

[00288] Ejemplo 16: Se preparó sal trifluoroacetato de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (26 mg, 18% de rendimiento) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(c). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,35 (q, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 1,22 (t, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{22}N_6O_3$: 371 [MH]⁺.

[00289] Ejemplo 17: Se preparó sal trifluoroacetato de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (10,7 mg, 6% de rendimiento) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(b). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,35 (q, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,22 (t, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{22}N_6O_3$: 371 [MH]⁺. Pureza de HPLC analítica > 92%.

[00290] Ejemplo 18: Se puede preparar 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona usando los procedimientos en el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(d), preparado tal como se describió con anterioridad.

[00291] Ejemplo 19: Se puede preparar 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona usando los procedimientos en el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(e), preparado como se describió con anterioridad.

[00292] Ejemplo 20: Se puede preparar 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona usando los procedimientos en el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(f), que se puede preparar tal como se describió con anterioridad.

[00293] Ejemplo 21: Se puede preparar 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona usando los procedimientos en el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(g), que se puede preparar tal como se describió con anterioridad.

[00294] Ejemplo 22: Se puede preparar 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 15 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00295] Ejemplo 23: Se puede preparar 2-amino-6-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a partir del producto del Ejemplo 16 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00296] **Ejemplo 24:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 17 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00297] **Ejemplo 25:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 18 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

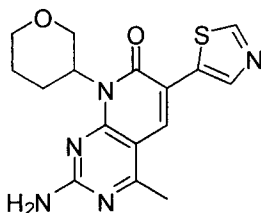
[00298] **Ejemplo 26:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 19 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00299] **Ejemplo 27:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 20 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00300] **Ejemplo 28:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 21 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

Ejemplo 29

2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7-(8H)-ona



[00301] Una mezcla de sal bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (155 mg, 0,369 mmol) preparada usando procedimientos tal como se describió para el Intermediario 6(e), trietilamina (0,052 mL, 0,373 mmol) y 5-(tributilstannil)tiazol (700 mg, 1,87 mmol) en tolueno (5 mL) se salpicó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (427 mg, 0,369 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía flash en columna (SiO₂ ~60 mL) (usando 0-10% de MeOH en EtOAc como eluyente). Las fracciones más puras se combinaron y se concentraron y el residuo se trituroó con metanol. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y luego se secó para obtener 2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (20 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido tostado. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,82-1,65 (m, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344 [MH]⁺. Pureza de HPLC analítica > 90%.

[00302] Ejemplo 30: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,27 (qr, 1H), 3,91 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,06 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,03 [MH] $^+$. Pureza de HPLC analítica > 89%.

[00303] Ejemplo 31: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(c). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 9,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41 (br, 2H), 6,28 (m, 1H), 4,30 (q, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,1. HPLC analítica > 87% de pureza.

[00304] Ejemplo 32: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (6,1 mg, 7,5% de rendimiento) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(b). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,31-6,21 (m, 1H), 4,28 (q, 1H), 3,99-3,84 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330 (MH $^+$).

[00305] Ejemplo 33: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el

Ejemplo 29 con el Intermediario 6(d). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,39 (br, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,02 (dd, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 (brd, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 344,2. HPLC analítica > 95% de pureza.

[00306] Ejemplo 34: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(f).

[00307] Ejemplo 35: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(g).

Ejemplo biológicos

Ejemplo biológico 1

Ensayo de quimioluminiscencia acoplada a PI3Kalfa luciferasa

[00308] La actividad de PI3K α se midió como el porcentaje de ATP consumido después de la reacción de quinasa usando quimioluminiscencia acoplada a luciferasa-luciferiN. Las reacciones se realizaron en placas blancas de microtitulación de unión al medio de 384 pocillos (Greiner). Las reacciones de quinasa se iniciaron por la combinación de compuestos de ensayo, ATP, sustrato (PIP2), y quinasa en un volumen de 20 μL en una solución buffer. El buffer de ensayo de PI3Kalfa estándar esta compuesto de Tris 50 mM, pH 7,5, 1 mM de EGTA, 10 mM de MgCl_2 , 1 mM de DTT y 0,03% de CHAPS. Las concentraciones de ensayo

estándares para la enzima, ATP y sustrato eran 0,5-1,1 nM, 1 μ M y 7,5 μ M, respectivamente. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después de la reacción de quinasas, se añadió una alícuota de 10 μ L de mezcla de luciferasa-luciferina (Promega Kinase-Glo) y se midió la señal de quimioluminiscencia usando un lector de placa Victor2 (Perkin Elmer). El consumo de ATP total se limitó a 40-60% y los valores de IC50 de los compuestos control se correlacionan bien con las referencias de la bibliografía.

[00309] Los compuestos de la invención se analizaron en este ensayo y demostraron la capacidad de unirse al PI3K. En particular, los compuestos de la invención demostraron una afinidad de unión de PI3K de aproximadamente 0,06 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,05 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de de aproximadamente 0,04 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,03 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,02 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,01 μ M o menos.

[00310] En una forma de realización de la invención, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,1 μ M o menos. En otra forma de realización de, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,06 μ M o menos. En otra forma de

realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,05 μM o menos. En otra forma de realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,04 μM o menos. En otra forma de realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,03 μM o menos. En otra forma de realización de, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,02 μM o menos. En otra forma de realización de, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,01 μM o menos.

Ejemplo biológico 2

Ensayo de fosfo AKT

Se sembraron células PC-3 en placas de 96 pocillos a razón de 24.000 células/pocillo. Las células se cultivaron durante 2 días, luego se trataron con compuestos en medio libre de suero durante 3 horas. Se añadió EGF (100 ng/mL) durante los últimos 10 min. Las células se lisaron en buffer RIPA. Las Akt fosfo T308 (Cell Signaling Technology, 7144) y Akt1 total (Cell Signaling Technology, 7142) se cuantificaron por ELISA realizado de acuerdo con el protocolo de fabricación. Las lecturas de fosfo Akt se normalizaron a lecturas de Akt total. (RIPA: 50 mM de Tris, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1% de Triton X-100, 0,5% de desoxicolato de sodio, 0,1% de SDS, 1 mM de EDTA, 1 mM de Na_3VO_4 , 1 mM de NaF, 1 mM de fosfato de β glicerol, inhibidores de proteasa completa (Roche, 11 873 580 001), y cóctel de inhibidor de fosfatasa 1 (Sigma, P2850).

Ejemplo biológico 3Ensayo Fosfo S6

[00312] Las células PC3 se sembraron en placas de 96 pocillos a razón de 8.000 células/pocillo. Para cada experimento, se sembraron células y se trataron en placas duplicadas: una placa para fosfo S6 CellELISA, y una placa para S6 CellELISA total. Las células se cultivaron en las placas durante 3 días, luego se trató con compuestos en medio libre de suero durante 3 horas por triplicado. Las células se fijaron con 4% formaldehído, se inactivó con 0,6% de H₂O, se bloqueó con 5% de BSA, se incubó con anticuerpo fosfo S6 o anticuerpo S6 total, se incubó con IgG-HRP de conejo anti cabra durante 1 hora, y se desarrolló en sustrato quimioluminiscente.

Ejemplo biológico 4Ensayo de PIP

[00313] Las células MCF-7 cultivadas en placas de 10 cm se privaron de nutrientes durante 3 horas en DMEM, y luego se trataron con compuestos durante 20 minutos. En los últimos 2 minutos de la incubación con los compuestos, se añade EGF (100 ng/mL) para estimular la producción de PIP3. El medio se aspira y las células se eliminan con 10% de ácido tricloroacético. Los lípidos se extraen del pellet después de centrifugar los lisados celulares. Se cuantifica PIP3 en la extracción de lípidos celulares con el ensayo AlphaScreen en el que se usa Grp1-PH como sonda específica de PIP3. La cantidad de PIP3 celular se calcula a partir de la curva estándar de diC PI (3,4,5) P3.

Ejemplo biológico 5-10Modelos in vivo

[00314] Se usan ratones desnudos atímicos hembra y macho (NCR) de 5-8 semanas y de peso aproximado de 20 g en el siguiente modelo. Antes de la iniciación de un estudio, los animales se dejan aclimatar durante un mínimo de 48 horas. Durante estos estudios, se proveyó a los animales alimento y agua ad libitum y se alojaron en una habitación acondicionada a 70-75°F y 60% de humedad relativa. Un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad se mantiene con temporizadores automáticos. Todos los animales se examinan diariamente en cuanto a muertes inducidas por el compuesto o relacionadas con el tumor.

[00315] Las células de adenocarcinoma de próstata humano PC-3 se cultivan in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con 20% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, las células se recolectan por tripsinización y 3×10^6 células (pasaje 13, 99% de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantan en forma subcutánea en el flanco trasero de ratones desnudos machos de 5-8 semanas. Se implanta un transmisor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlan diariamente para determinar síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registran diariamente.

[00316] Las células de glioblastoma humano U-87 MG se cultivan in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, las células se recolectan

por tripsinización y 2×10^6 células (pasaje 5, 96% de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantan en forma intradérmica en el flanco trasero de ratones desnudos machos de 5 a 8 semanas. Se implanta un transmisor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlan diariamente para determinar síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registran diariamente.

[00317] Las células de carcinoma de pulmón humano A549 se cultivan in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, las células se recolectan por tripsinización y 10×10^6 de células (pasaje 12, 99% de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantan en forma intradérmica en el flanco trasero de ratones desnudos machos de 5 a 8 semanas. Se implanta un transmisor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlan diariamente para determinar síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registran diariamente.

[00318] Células de adenocarcinoma de mamas humano MDA-MB-468, pasaje número <6, se mantienen y propagan en crecimiento en fase logarítmica en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Mediatech) que contiene L-glutamina suplementada con 10% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, células se recolectan por tripsinización, y 10×10^6 células (pasaje 10, 98% de viabilidad) en 50% solución salina equilibrada de Hank enfriada/50% de Matrigel (100 µL de volumen total por ratón) se implantan en forma

subcutánea en tejido adiposo mamario de los ratones desnudos hembra.

[00319] Las células de carcinoma anaplásico de pulmón Calu-6 humanas se cultivan *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, las células se recolectan por tripsinización, y 5×10^6 células (pase #8, 96% de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantan en forma intradérmica en el flanco trasero de ratones desnudos hembra de 5 a 8 semanas. Se implanta un transmisor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlan diariamente para determinar síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registran diariamente.

[00320] En los tumores subcutáneos o intradérmicos, se determina dos veces por semana el peso del tumor medio de cada animal en los respectivos grupos control y tratamiento durante el estudio. Se determina el peso tumoral (TW) por la medición de los diámetros perpendiculares con un calibre, usando la siguiente fórmula:

Peso del tumor (mg) = [volumen de tumor = longitud (mm) x ancho² (mm²)]/2

[00321] Estos datos se registran y representan en un gráfico lineal de pesos de tumor versus días posimplantación y se presentan gráficamente como una indicación de las tasas de crecimiento del tumor. Se determina el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) con la siguiente fórmula:

$$\left[1 - \left(\frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right) \right] * 100$$

donde X_0 = TW promedio de todos los tumores al día 0

X_f = TW de grupo tratado en el día f

Y_f = TW de grupo control con vehículo en el día f

[00322] Si los tumores regresan por debajo de sus tamaños iniciales, luego se determina el porcentaje de regresión del tumor con la siguiente fórmula:

$$\left[1 - \left(\frac{X_0 - X_f}{X_0} \right) \right] * 100$$

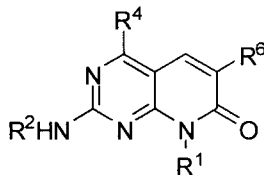
[00323] El tamaño del tumor se calcula individualmente para cada tumor para obtener un valor de media $\pm$ para cada grupo experimental. Se determina la significación estadística usando la prueba t de Student de dos colas (significancia definida como $P < 0,05$).

[00324] La siguiente invención ha sido descripta en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad y comprensión. La invención ha sido descripta con referencia a varias formas de realizaciones y técnicas específicas. Sin embargo, se debe considerar que se pueden realizar diversas variaciones y modificaciones mientras que permanezcan dentro del espíritu y alcance de la invención. Será obvio para los expertos en la técnica que se pueden practicar cambios modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En consecuencia, se considera que la anterior descripción es ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención debe, en consecuencia, ser determinado no con referencia a la anterior descripción, sino que en cambio se debe determinar con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance pleno de las equivalentes a lo que

facultan dichas reivindicaciones. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan en la presente por referencia en su totalidad para los fines en la misma medida que si cada patente, solicitud de patente y publicación individual fuera indicada individualmente de este modo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

o uno de sus isómeros individuales, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos, donde

R¹ es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquilo;

R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R⁹;

cada R⁹, cuando está presente, es, de modo independiente, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo o heteroarilo y cuando el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, cada uno solo o como parte de otro grupo dentro de R⁹, están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o uno de sus isómeros individuales, en donde R¹ es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente

sustituido, donde el heterocicloalquilo comprende un heteroátomo y el heteroátomo es -O-; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus isómeros individuales, donde R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus isómeros individuales, en donde R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus isómeros individuales, en donde R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

6. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5 o uno de sus isómeros individuales, donde R² es hidrógeno; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.
7. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5 o uno de sus isómeros individuales, donde R² es etilo o metilo; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.
8. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 o uno de sus isómeros individuales, donde R⁴ es metilo; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

Nombre
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

Nombre
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

Nombre
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona; y
2-amino-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 2-

amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 2-Amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona y 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

12. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales, donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos; o la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde la enfermedad es cáncer.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma no Hodgkin o carcinoma de tiroides.

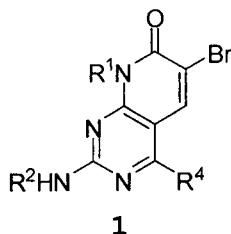
15. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde el cáncer es cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal o glioblastoma.

16. Un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales, donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, uno o varios agentes quimioterapéuticos, una o varias terapias hormonales, uno o varios anticuerpos, una o varias inmunoterapias, terapia con yodo radiactivo y radiación; o la administración a un paciente de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, uno o varios agentes quimioterapéuticos, una o varias terapias hormonales, uno o varios anticuerpos, una o varias inmunoterapias, terapia con yodo radiactivo y radiación.

17. Un método de preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- (a) hacer reaccionar un intermediario de la fórmula 1

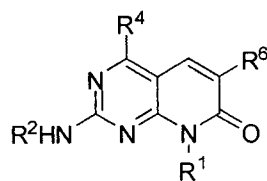


donde R^1 , R^2 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un intermediario de la fórmula $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$ o $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ donde R^6 y R^9 son como se definen en la reivindicación 1 para obtener un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1;

- (b) opcionalmente también resolver isómeros individuales;
- (c) opcionalmente también modificar uno de los grupos R^1 , R^2 , R^4 y R^6 ; y
- (d) opcionalmente formar una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



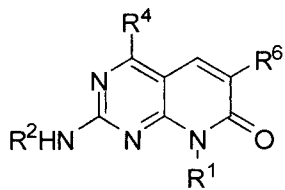
I

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, así como a métodos de preparación y uso de los compuestos.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: 09/11/2009 (30) Prioridad SI (31) No. Priodidad 60/911,160 (32) Fecha 11/04/2007 (33) País US		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) 1.- EXELIXIS, INC (72) Inventor(es) 1.- BUHR, Chris A 2.- WANG, Longcheng (74) Apoderado: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11/04/2008 No. de solicitud PCT/US2008/004807		(87) Publicación internacional Fecha: 23/10/2008 N° publicación: WO 2008/127712 A1	
(54) Titulo: COMPUESTOS DE PIRIDO [2,3-D] PIRIMIDINA-7-ONA COMO INHIBIDORES DE PI3K-ALFA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER			

Reivindicación(es):

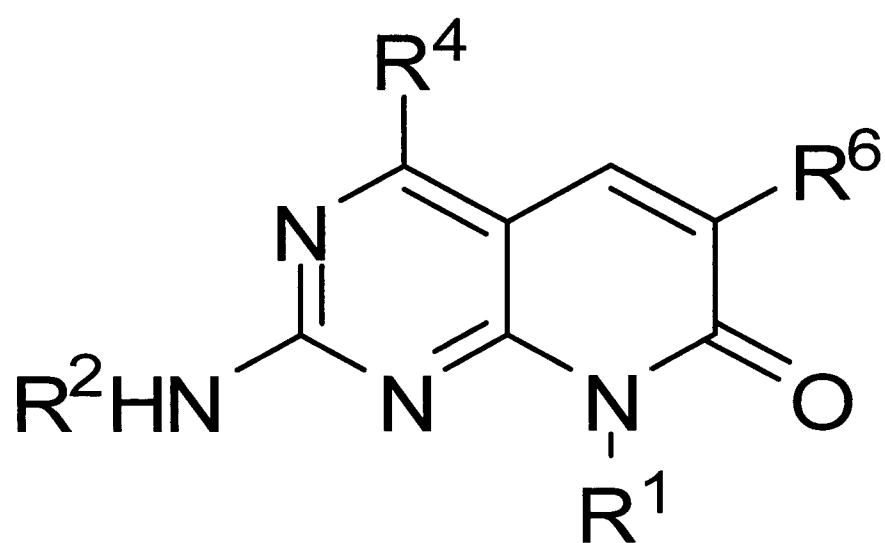
1. Un compuesto de la fórmula I



I

o uno de sus isómeros individuales, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos, donde

- R¹ es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;
 - R² es hidrógeno o alquilo;
 - R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido;
 - R⁶ es heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R⁹;
- cada R⁹, cuando está presente, es, de modo independiente, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo o heteroarilo y cuando el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, cada uno solo o como parte de otro grupo dentro de R⁹, están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126919- -00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:38:41
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 256

mercio
ENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edwin Narváez

Firma Responsable

Fecha 09-11-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia